

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КЛИМЕНКО ХРИСТИНА ПЕТРІВНА

УДК 616. 988. 55 : 616. 31 - 008. 87 - 092. 19] - 08 - 053. 2

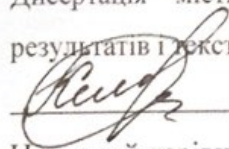
**«КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ МІКРОБІОТИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ
І МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ
У ДІТЕЙ З ІНФЕКЦІЙНИМ МОНОНУКЛЕОЗОМ
СПРИЧИНЕНИМ ВІРУСОМ ЕПШТЕЙН-БАРР».**

228 – Педіатрія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

 Климченко Х.П.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор Надрага Олександр Богданович
професор кафедри дитячих інфекційних хвороб Львівського національного
медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України

Львів - 2021

АНОТАЦІЯ

Клименко Х.П. «Корекція порушень мікробіоти ротової порожнини і місцевого імунітету у дітей з інфекційним моновірусом спричиненим вірусом Епштейн-Барр». – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 – педіатрія (галузь знань 22 – охорона здоров'я). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, 2021.

Зростання показників захворюваності інфекційним моновірусом дитячого населення України, спричиненим вірусом Епштейн-Барр, протягом останніх років в значній мірі зумовлено не лише збільшенням випадків захворювання але і кращою діагностикою цієї інфекції. Рівень контагіозності, варіабельність шляхів зараження збудником, виражена тропність вірусу до різних тканин забезпечують тривалу та безсимптомну персистенцію в організмі, яка супроводжується рекурентними випадками хвороби, а відсутність обов'язкових програм з профілактики розповсюдження, здатність Епштейн-Барр вірусу до малігнізації, хронізації процесу на тлі імуносупресії визначають подальшу доцільність дослідження даного захворювання.

Основний симптомокомплекс ІМ у дітей включає тонзиліт, лімфаденопатію, ураження паренхіматозних органів, висип, тривалу гіпертермію. В літературі описують ключову роль дисбіотичних змін мікробіому слизових оболонок ротової порожнини у розвитку деструктивних процесів в мигдаликах, що сприяє росту патогенних збудників на фоні інфікування організму герпесвірусами.

Сталість складу орального мікробіому має вирішальне значення для збереження системного здоров'я та протекції розвитку хвороб за рахунок підтримки гомеостазу показників місцевого імунітету. Інфікування організму ЕБВ супроводжується імуносупресією, ослабленням бар'єрної функції слизових оболонок, що сприяє реалізації патогенного потенціалу бактеріальної мікрофлори.

Метою нашої роботи було підвищити ефективність лікування інфекційного моновірусу у дітей на підставі встановлення клініко-лабораторних та імунологічних особливостей перебігу хвороби, порушень мікробіоценозу ротової порожнини та застосуванні засобу місцевої антисептичної дії. Основну групу було сформовано з 280 хворих з інфекційним моновірусом (B27 згідно з МКХ–10), до групи порівняння увійшло 26 дітей, госпіталізованих з діагнозом «Гострий бактерійний тонзиліт» (CA03 згідно МКХ–10); основну групу було розділено на 2 підгрупи: до підгрупи 1 було включено 234 хворих з ІМ зумовленим ЕБВ інфекцією, до підгрупи 2 – 46 пацієнтів з ІМ спричиненим коінфекцією вірусів ЕБВ та ЦМВ. Хворі були госпіталізовані протягом 2016–2021 та отримували лікування у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні.

Дітей підгрупи 2 було госпіталізовано на $5,4 \pm 0,8$ день від початку хвороби. Практично у всіх дітей з ІМ (95%) загальний стан був охарактеризований, як середньо важкий. Перебіг захворювання супроводжувався гіпертермічним синдромом, який був тривалішим у пацієнтів підгрупи 1 ($6,08 \pm 0,54$ днів), лімфаденопатією, гепато та спленомегалією. Гнусявість голосу, наявність налетів на язичку, набряк та гіпертрофія мигдаликів частіше спостерігалися серед пацієнтів підгрупи 2.

Лейкоцитоз у периферичній крові при госпіталізації спостерігався у 69,2% пацієнтів підгрупи 1 і перевищував показник у хворих підгрупи 2. Відповідно лімфоцитоз частіше виявляли у дітей підгрупи 2 у 60,9% при госпіталізації та 41,3% в динаміці захворювання. Частота виявлення атипичних

мононуклеарів при поступленні була практично однаковою у обох підгрупах і становила 94,0%, проте в динаміці кількість АМ знизилася у 73,5% дітей підгрупи 1, в той час як у підгрупі 2 показник залишився незмінним. В динаміці лікування АМ частіше виявлялися у пацієнтів підгрупи 1.

Цитолітичний синдром з підвищенням рівня АЛТ частіше виявляли у 33,7% дітей підгрупи 1, в той час як мезенхімально-запальний синдром у вигляді підвищення рівня тимолової проби було виявлено у 71,7% дітей підгрупи 2. Холестатичний синдром (підвищення рівня білірубіну спостерігався у 13% дітей обох підгруп.

Мікробіота ротоглотки при ІМ, спричиненому ВЕВ характеризується широким спектром грам позитивних патогенів – піогенного стрептококу, пневмококу, золотистого стафілококу, цьому сприяє глибоке проникнення вірусної інфекції в епітеліальну тканину і пошкодження її. Характерним при ЕБВ вірусному тонзиліті є формування бактерійно-грибкових асоціацій, про що свідчить висівання дріжджеподібних грибів та *S.pyogenes* у дітей з ко-інфекцією. Виявлено більш високий рівень резистентності до β -лактамних антибіотиків (пеніцилінового ряду і цефалоспоринов III покоління) в порівняннях з ізолятами від дітей двох інших груп. Високий рівень резистентних до антибіотиків штамів виявлено серед ізолятів *Enterococcus spp.* Виявлено зростання частки висівання ванкоміцин резистентних ентерококів від дітей з ІМ, спричиненим як ЕБВ, так і ко-інфекцією. Біохімічними маркерами порушення мікробіоценозу є підвищення концентрації масляної кислоти у пацієнтів із коінфекцією вірусів ЕБВ та ЦМВ що свідчить про дисбіоз, зумовлений збільшенням аеробної флори, а підвищення концентрації оцтової кислоти, є ознакою патологічного процесу викликаного анаеробними патогенами.

Показниками деструктивних змін у тканинах мигдаликів є наростання активності ЛДГ слини, найвища активність спостерігається у дітей із наявною мікст інфекцією, а наявність супутньої патогенної мікрофлори на мигдаликах

пацієнтів зумовлює підвищення активності ЛДГ у слині пацієнтів з ІМ. У всіх дітей з ІМ виражено знижений рівень секреторного імуноглобуліну А в слинній рідині, що характеризує недостатність ланки місцевого захисту. У дітей з мікст інфекцією рівень SIgA нижчий порівняно із показниками у дітей підгрупи 1.

Було встановлено, що ризик колонізації патогенною мікрофлорою слизових оболонок піднебінних мигдаликів був вищим у дітей старших 10-річного віку (OR=1,26), у хворих з виразним гіпертермічним синдромом (OR=1,33), з гепатомегалією (OR=1,22) та у пацієнтів, у яких виявлено прискорену ШОЕ (OR=2,07).

Результати проведених електронно-мікроскопічних досліджень виявили відмінності у локалізації кокової флори (яку за морфологічними ознаками можна типувати як стрептококи) у епітеліальних тканинах при тонзилітах різної етіології – позаклітинна локалізація бактерій при гострому бактерійному тонзиліті та внутрішньоєпітеліальна при тонзилітах на тлі ІМ, що свідчить про синергетичну роль ЕБВ та стрептококів при ураженнях верхніх дихальних шляхів у дітей з ІМ. Високий ступінь адгезії бактерій до епітеліальних поверхонь служить підґрунтям для масивної бактерійної колонізації, що спостерігається при ЕБВ тонзилітах з формуванням мембранозних нашарувань.

З метою корекції порушення мікробіоценозу ротогорла у дітей з інфекційним мононуклеозом, нами було запропоновано включення до комплексного лікування дітей комплексного препарату який вміщає лізоциму гідрохлориду 20 мг та піридоксину гідрохлориду 10 мг протягом 10 днів.

Результати проведеного дослідження засвідчують кращу позитивну динаміку перебігу захворювання (за основними симптомами захворювання, динамікою показників ЗАК, бактеріологічних досліджень) у дітей, що підтверджено статистично вірогідними відмінностями цих показників на 10 добу стаціонарного лікування. З огляду на позитивну динаміку основних

симптомів захворювання комплексний препарат, який вміщує лізоцим в дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, є патогенетично обґрунтованим.

Ключові слова: діти, лікування, інфекційний мононуклеоз, інфекція.

ANNOTATION

Klymenko Kh.P. "Oral microbiota and local immunity disorders correction in children with infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus" - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for obtaining a degree of Doctor of Philosophy in specialty 228 - Pediatrics (field of study 22 – Health care). – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, 2021.

Reasons for the increased incidence of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus among children in Ukraine in recent years include not only increase in cases but also better diagnosis of this infection. The level of infectiousness, variability of transmission routes, significant tropism of the virus to different tissues provide its long-term and asymptomatic persistence in the body, accompanied by cases of recurrent disease, while lack of mandatory programs for Epstein-Barr virus spread prevention, possibility of malignant transformation and chronicity in presence of immunosuppression determine the further relevance of this disease studies.

The main syndromes in case of infectious mononucleosis (IM) in children include tonsillitis, lymphadenopathy, lesions of parenchymal organs, rash, prolonged hyperthermia. The key role of oral mucosa microbiome dysbiotic changes in destructive processes development in the tonsils, which promotes pathogens' growth in presence of herpesvirus infection has been described. The sustainability of the oral microbiome is crucial for maintaining systemic health and protection against diseases through local immunity homeostasis. EBV infection is accompanied by immunosuppression, weakening of the barrier function of the mucous membranes, which contributes to the realization of the bacterial flora pathogenic potential.

The main group of the study included 280 patients with infectious mononucleosis (B27 ICD –10 code), the comparator group included 26 children hospitalized with a diagnosis of acute bacterial tonsillitis (CA03 ICD –10 code); the

main group was divided into 2 subgroups: subgroup 1 included 234 patients with IM caused by EBV infection, subgroup 2 – 46 patients with IM caused by EBV and CMV co-infection. Patients were hospitalized during the 2016–2021 period and received treatment at Lviv Regional Infectious Diseases Clinical Hospital. The peak incidence of IM occurred at the age of 1 to 5 years in all study groups. Children of subgroup 2 were hospitalized for 5.4 ± 0.8 days from the onset of the disease. In almost all children with IM (95%), the general medical condition was described as moderate. The course of the disease was accompanied by hyperthermic syndrome, which tended to be longer in patients of subgroup 1 (6.08 ± 0.54 days), lymphadenopathy, hepato- and splenomegaly. Rhinophonia, tongue plaque, edema, and tonsillar hypertrophy were more common among patients in subgroup 2.

Leukocytosis in peripheral blood at hospitalization was observed in 69.2% of patients of subgroup 1 and exceeded that of patients of subgroup 2. Therefore, lymphocytosis was more common in children of subgroup 2 - in 60.9% cases at hospitalization and 41.3% cases during the course of the disease. The atypical mononuclear (AM) cells detection rate at admission was almost the same in both subgroups (94.0%), but during disease progression, the number of AMs decreased in 73.5% of children in subgroup 1, while in subgroup 2 the indicator remained unchanged. During the treatment course, AMs were more often found in patients of subgroup 1.

Cytolytic syndrome with elevated ALT levels was more common in 33.7% of children in subgroup 1, while mesenchymal inflammatory syndrome manifesting with elevated thymol levels was found in 71.7% of children in subgroup 2. Cholestatic syndrome with increased bilirubin levels was observed in 13% of children in both subgroups. The oropharyngeal microbiome in case of IM caused by EBV is characterized by a wide range of gram-positive pathogens - pyogenic streptococci, pneumococcus, Staphylococcus aureus. This is facilitated by the deep penetration of viral infection into the epithelial tissue and its subsequent damage.

The formation of bacterial-fungal associations is specifically attributed to

EBV tonsillitis, as evidenced by presence of yeast-like fungi in cultures obtained from children in the comparison group. *S.pyogenes*, isolated in cultures from children with co-infection, showed a higher level of resistance to β -lactam antibiotics (penicillins and third-generation cephalosporins) compared with isolates from children of the other two groups. Higher levels of antibiotic-resistant strains were found among isolates of *Enterococcus* spp. The increase in the part of vancomycin-resistant enterococci obtained in children with IM caused by both EBV and co-infection gives cause for concern. Biochemical markers of microbiome disorders include increase in the concentration of butyric acid in patients with EBV and CMV co-infection, which indicates dysbiosis due to increased aerobic flora, and increase in acetic acid, which is a sign of a pathological process caused by anaerobic pathogens.

Indicators of destructive changes in the tonsils' tissues are increased activity of salivary LDH, the highest activity of which is observed in children with mixed infection. The presence of concomitant pathogenic flora on the tonsils causes increased LDH activity in the saliva of patients with IM as well. All children with IM have a reduced level of secretory immunoglobulin A in saliva, which characterizes the lack of local immunity. In children with mixed infection, the level of SIgA is lower compared to children in subgroup 1.

According to the obtained data, the risk of colonization by pathogenic flora of the tonsils mucous membranes was higher in children older than 10 years (OR = 1.26), in patients with severe hyperthermia (OR = 1.33), with hepatomegaly (OR = 1.22), and in patients with increased ESR (OR = 2.07).

The electron microscopic studies results revealed differences in the localization of coccal flora (that morphologically can be classified as streptococci) in epithelial tissues in case of tonsillitis of various etiologies. Extracellular localization of bacteria was more typical in case of acute bacterial tonsillitis and intraepithelial in case of tonsillitis that accompanied IM, indicating a synergistic role of EBV and streptococci in upper respiratory tract lesions in children with IM. The

high degree of bacteria adhesion to epithelial surfaces serves as a basis for massive bacterial colonization, which is observed in EBV tonsillitis with the formation of membranous deposits.

The results of the conducted study show better positive dynamics of the disease course (according to the main symptoms of the disease, changes in CBC, bacteriological studies) in children who in addition to standard therapy received a complex drug containing lysozyme, which were confirmed by statistically significant differences in these indicators on the 10th day of inpatient treatment. Given the positive dynamics of the main symptoms' reduction, administration of a complex drug containing lysozyme in children with infectious mononucleosis is pathogenetically justified.

Key words: children, treatment, infectious mononucleosis, infection.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. The investigation of bacterial adhesion of palatine tonsils epithelial cells in patient with infectious mononucleosis / A. Nadraga, A. Lytsyk, **Kh. Klymenko**, O. Khomyn. *Eureka: Health Science*. 2021. № 3. P. 45–52.
doi: <http://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001835>
(Особистий внесок – брала участь в проведенні досліджень, обробці та узагальненні результатів, підготовці статті)
2. Клименко Х. П. Клінічна характеристика інфекційного мононуклеозу у дітей з урахуванням особливостей колонізації мікрофлорою ротової порожнини. *The Scientific Heritage*. 2021. Vol. 2, № 60. С. 29-33. doi: [10.24412/9215-0365-2021-60-2-29-33](https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-60-2-29-33)
3. **Клименко Х. П.**, Надрага О. Б. Синдром тонзиліту у дітей з гострою Епштейн-Барр вірусною інфекцією. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2019. № 8. С. 52-56. doi [10.15574/SP.2019.104.52](https://doi.org/10.15574/SP.2019.104.52)
(Особистий внесок – брала участь в проведенні досліджень, обробці та узагальненні результатів, підготовці статті)
4. Klymenko K. Clinical and Laboratory Features of the Clinical Course of Infectious Mononucleosis in Children with Colonization of Tonsillar Mucosa with Pathogens. / Kh. Klymenko. // Fourth annual BTRP Ukraine regional One Health research symposium Kyiv. – 2019. – С. Abstract №.164
5. Nadraga A. Streptococcus pneumonia coinfection in children with suspected infectious mononucleosis / A. Nadraga, **K. Klymenko**, O.

Hladchenko. // ISPPD-11-th international symposium on pneumococci & pneumococcal diseases. – 2018. – С. 416–417.

(Особистий внесок – брала участь в проведенні досліджень, обробці та узагальненні результатів, підготовці статті)

6. Klymenko K. Clinical and laboratory features of the course of infectious mononucleosis caused by mono and mixed infectin EBB and ЦМВ. / Kh. Klymenko. // Third annual BTRP Ukraine regional One Health research symposium Kyiv. – 2018. – С. Abstract №395.

7. Надрага О. Б., **Клименко Х. П.** Епштейн-Барр і цитомегаловірусна інфекція у дітей. *Современная педиатрия*. 2017. № 7. С. 7-11. [doi: 10.15574/SP.2017.87.7](https://doi.org/10.15574/SP.2017.87.7).

(Особистий внесок – брала участь в проведенні досліджень, обробці та узагальненні результатів, підготовці статті)

8. Клименко Х. П. Інфекційний моновірусоз у дітей перших п'яти років життя / **Х.П.Клименко**, О.Б. Надрага // Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» м. Київ. – 2017. – С.32–35.

(Особистий внесок – брала участь в проведенні досліджень, обробці та узагальненні результатів, підготовці статті)

9. Клименко Х. П. Клінічні особливості перебігу інфекційного моновірусозу у дітей, викликаного вірусом Епштейна-Барр та цитомегаловірусною інфекцією // «Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології» Липень/Вересень – 2017. Т.11. №3 – С. 26-27

10.Клименко Х. П. Клініко-лабораторні особливості інфекційного мононуклеозу у дітей зумовленого ЦМВ та ЕБВ інфекцією. // Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених присвячена 25-річчю НАМНУ 23 березня – 2018.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

NK –клітин природніх кіллерів
SigA – секреторний імуноглобулін А
АЕС – атомна електростанція
АЛТ – аланінамінотрансфераза
АТ – артеріальний тиск
БАК – біохімічний аналіз крові
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ГВЛ – герпес вірус людини
ГГ – генітальний герпес
ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕБВ – Епштейн-Барр вірус
ЗАК – загальний аналіз крові
ІМ – інфекційний мононуклеоз
КЛЖК – коротколанцюгові леткі жирні кислоти
ЛДГ – лактатдегідрогеназа
ЛОІКЛ – Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня
УЗД – ультразвукова діагностика
ЦМВ – цитомегаловірус
ЧД – частота дихання
ЧСС – частота серцевих скорочень
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	14
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1	
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ У ДІТЕЙ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	23
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	50
2.1. Загальна характеристика вибірки.....	50
2.2 Клінічні методи дослідження	54
РОЗДІЛ 3	
КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ У ДІТЕЙ.....	60
3.1 Особливості перебігу Епштейн-Барр вірусної інфекції у дітей основної групи.....	60
Висновки до розділу 3.1	90
3.2 Характеристика мікробіоценозу мигдаликів у дітей з інфекційним мононуклеозом.	91
Висновки до розділу 3.2	107
РОЗДІЛ 4	
ФАКТОРИ РИЗИКУ КОЛОНІЗАЦІЇ СЛИЗОВОЇ МИГДАЛИКІВ РОТОГЛОТКИ ПАТОГЕННОЮ МІКРОФЛОРОЮ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ІНФЕКЦІЙНИМ МОНОНУКЛЕОЗОМ.....	111
Висновки до розділу 4	116

РОЗДІЛ 5

АДГЕЗІЯ БАКТЕРІЙ ДО ТКАНИН ЕПІТЕЛІЮ МИГДАЛИКІВ У ДІТЕЙ З

ІНФЕКЦІЙНИМИ МОНОНУКЛЕОЗОМ І ГОСТРИМ БАКТЕРІЙНИМ

ТОНЗИЛІТОМ 117

Висновки до розділу 5 126

РОЗДІЛ 6

ОБГРУНТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ ЯКИЙ МІСТИТЬ ЛІЗОЦИМУ

ГІДРОХЛОРИД І ПРІДОКСИНУ ГІДРОХЛОРИД У ДІТЕЙ З

ІНФЕКЦІЙНИМ МОНОНУКЛЕОЗОМ..... 127

Висновки до розділу 6 133

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ..... 134

ВИСНОВКИ..... 149

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... 152

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ 153

ДОДАТКИ..... 208

ВСТУП

Актуальність теми. За останнє десятиріччя роль вірусу Епштейна-Барр, як представника γ -герпесвірусів та основного патогенетичного чинника інфекційних педіатричних нозологій, невпинно зростає. Проблема захворюваності інфекційним мононуклеозом серед дитячого населення активно вивчається та обговорюється у роботах вітчизняних та закордонних вчених [61,70,77,88,27,15,307,311]. Згідно із опублікованими даними ВООЗ первинне інфікування серед дитячого населення дошкільного та молодшого шкільного віку є значно вищим у країнах, що розвиваються та складає половину людської популяції [28,283,317,309]. Приблизно 90% дорослого населення віком до 30 років є серопозитивним щодо ЕБВ, водночас доведено кореляційний взаємозв'язок між інфікуванням цим вірусом і розвитком в подальшому онкологічних чи аутоімунних процесів [109, 367,237].

Показники захворюваності на *інфекційний мононуклеоз* в Україні на сьогодні досягають рівня 9,4–9,6 на 100000 дитячого населення [4,8,28,15]. Зростання показників захворюваності за останні 10 років пояснюється не лише активним інфікуванням населення, але й удосконаленням методів діагностики, їх доступністю та більшою увагою до даної проблеми.

Патогенним чинником ІМ є як ізольоване інфікування Епштейн-Барр вірусом так і коінфекція у поєднанні з цитомегаловірусом та іншими представниками родини герпесвірусів [12,79,247]. Рівень контагіозності, варіабельність шляхів зараження збудником, виражена тропність до різних тканин, забезпечує тривалу та безсимптомну персистенцію в організмі, яка супроводжується рекурентними випадками хвороби, а відсутність обов'язкових програм з профілактики розповсюдження, здатність вірусу до малігнізації при хронізації процесу на тлі імуносупресії визначають подальшу доцільність дослідження даного захворювання [148,151,159,166].

Основний симптомокомплекс ІМ включає тонзиліт, лімфаденопатію, ураження паренхіматозних органів, висип, тривалу гіпертермію. За даними літератури ключова роль у розвитку деструктивних процесів в мигдаликах належить не лише безпосередньому впливу герпетичної інфекції, а й дисбіотичним змінам у мікробіомі слизових оболонок ротової порожнини, що сприяє росту патогенних збудників [10,13,19,32,74]. Сталість складу орального мікробіому має вирішальне значення для збереження системного здоров'я та протекції розвитку хвороб за рахунок підтримки гомеостазу показників місцевого імунітету. При інфікуванні організму ЕБВ виникає імуносупресія, ослаблюється бар'єрна функція слизових оболонок, що сприяє реалізації патогенного потенціалу бактеріальної мікрофлори [102].

Зв'язок роботи з науковими програмами. Наукова робота виконана як фрагмент науково-дослідної роботи кафедри дитячих інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Клініко – патогенетичні та епідеміологічні особливості гострих інфекційних хвороб у дітей, оптимізація діагностики і лікування» (№ держреєстрації 0119U002101). Дисертант є співвиконавцем даної НДР.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування інфекційного мононуклеозу у дітей на підставі встановлення клініко-лабораторних та імунологічних особливостей перебігу хвороби, порушень мікробіоценозу ротової порожнини та застосуванні засобу місцевої антисептичної дії.

Для досягнення мети були поставлені наступні **завдання дослідження:**

- 1) Вивчити особливості перебігу ІМ зумовленого ЕБВ та ЦМВ у дітей на сучасному етапі;
- 2) Визначити особливості мікробіоценозу ротоглотки у дітей з

інфекційним моновуклеозом різної етіології та з'ясувати чутливість виділених бактерій до антибактеріальних препаратів;

- 3) Дослідити стан місцевого імунітету у дітей хворих на ІМ;
- 4) Визначити чинники колонізації патогенною мікрофлорою слизової ротоглотки у пацієнтів із інфекційним моновуклеозом;
- 5) Дослідити особливості адгезії бактерій у епітелій тканин мигдаликів;
- 6) Дослідити ефективність запропонованої схеми корекції лікування інфекційного моновуклеозу у дітей.

Об'єкт дослідження: Інфекційний моновуклеоз у дітей.

Предмет дослідження: клінічний перебіг хвороби, результати лабораторних досліджень крові, слини, визначення антитіл до Епштейн-Барр вірусу та цитомегаловірусу, гістологічне дослідження епітелію мигдаликів ротової порожнини, мікробіоценоз мигдаликів ротової порожнини, антибіотикорезистентність виявлених збудників.

Методи дослідження: клінічний, клініко-епідеміологічний, аналітичний, молекулярно-біологічний, ультрасонографічний, гістологічний, математико-статистичний.

Наукова новизна одержаних результатів. Проведено комплексне дослідження інфекційного моновуклеозу у дітей, мікробіоценозу слизових оболонок піднебінних мигдаликів при інфекційному моновуклеозі зумовленого ЕБВ і коінфекцією герпесвірусів. Вперше, методом факторного аналізу розраховано чинники ризику колонізації патогенною мікрофлорою ротогорта при інфекційному моновуклеозі у дітей. Вперше визначено активність лактатдегідрогенази, концентрацію коротколанцюгових жирних кислот у слині пацієнтів з інфекційним моновуклеозом. З'ясовано, що порушення дисбіозу ротової порожнини характеризуються збільшенням питомої ваги мікроорганізмів патогенної і умовно патогенної мікрофлори,

мало чутливих до сучасних антибіотиків. Вперше, за даними електронно-мікроскопічного дослідження виявлено відмінності у адгезії кокової флори до епітеліальних тканин мигдаликів при тонзилітах різної етіології. Доведено ефективність застосування (за динамікою основних симптомів захворювання, показників лабораторних і бактеріологічних досліджень) препаратів лізоциму в комплексному лікуванні інфекційного мононуклеозу.

Практичне значення одержаних результатів.

Встановлено клінічно-лабораторні особливості перебігу ІМ в залежності від етіологічного чинника, що дозволяє застосовувати отримані результати в практичній діяльності лікарів первинної ланки та дитячим інфекціоністам. Вивчення мікробного пейзажу мигдаликів ротової порожнини у дітей з ІМ та подальше культивування із визначенням чутливості до антибактеріальних препаратів дає можливість адекватно призначити медикаментозне лікування пацієнтам, та виявляє пацієнтів, що потребують призначення антибактеріальних препаратів. Виявлення змін показників активності лактатдегідрогенази та наявності коротколанцюгових летких жирних кислот у слині пацієнтів дозволяє на ранній стадії виявити наявність виражених некротичних процесів у ротовій порожнині пацієнтів, що мають онкогенетичний потенціал. Статистично розраховане відношення шансів дозволяє співставити впливовість факторів ризику на стан колонізації слизових оболонок піднебінних мигдаликів патогенною мікрофлорою. Застосування розробленої схеми лікування сприяє пришвидшенню процесу одужання пацієнтів і скорочує період стаціонарного лікування.

Особистий внесок здобувача. Тема дисертації, мета та завдання дослідження були визначені дисертантом разом із науковим керівником. Самостійно здобувач проводила літературно-патентний пошук, що включав аналіз даних закордонної та вітчизняної наукової літератури відповідно до

обраної тематики, ретроспективний аналіз медичної документації. Дисертант особисто проводила збір анамнезу та клінічне обстеження пацієнтів, забирала матеріал для лабораторних досліджень, сформувала базу даних, провела статистичний аналіз отриманих результатів із узагальненням та висновками, оформила розділи дисертації. У наукових роботах здобувачем було проведено обстеження пацієнтів, аналіз а інтерпретація отриманих результатів та оформлення тексту. На основі отриманих результатів автором спільно з науковим керівником розроблено комплекс диференційованих діагностичних та лікувально-профілактичних заходів для пацієнтів з інфекційним мононуклеозом, забезпечено їх впровадження у практику роботи органів охорони здоров'я.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації були представленні і обговорювались на XII Конгресі педіатрів України (Київ, 2017), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (Київ, 2017), Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених присвяченій 25-річчю НАМНУ (Київ, 2018), Third annual BTRP Ukraine regional One Health research symposium (Київ, 2018), Fourth Annual BTRP Ukraine Regional One Health Research Symposium (Київ, 2019), 11 International Sumposium on Pneumococci & Pneumococcal Diseases (Мельбурн, 2019)

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, із них 2 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних досліджень, та 2 статті у журналі країни, що входить до Європейського Союзу, 6 тез у матеріалах і збірниках наукових конгресів і конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 216 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів проведених досліджень, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Перелік використаних джерел містить 375 посилань, з них 39 – кирилицею, 334 – латиницею. Робота включає 39 таблиць та 7 мікрофотографій.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ У ДІТЕЙ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Герпетична інфекція, як основна проблема інфектології, була визнана ще в 1987 році Європейським бюро ВООЗ [107,150]. На сьогоднішній день Всесвітня організація охорони здоров'я озвучує надзвичайно високі рівні інфікованості, цифри яких досягають помітки 3,7 млрд людей віком до 50 років, що становить приблизно 67% населення планети [41,53,65,78].

Термін «герпетична інфекція» було запозичено з грецької мови і дослівно він перекладається як έλρης – повзучий [51,72,87,116]. Перші дослідники бачили схильність даного недугу поширюватися по тілу, паралельно вражаючи органи та системи, обумовлюючи при цьому зміни, котрі згубно впливали на макроорганізм.

Одним із найчастіших патологічних станів, викликаних герпетичною інфекцією, що супроводжується характерною симптоматикою є інфекційний мононуклеоз. За даними сучасних джерел він може бути зумовлений як одним вірусом із родини герпесвірусів так і вірусною коінфекцією [96,135,154,174,193,219,303,353]. До основних вірусів які спричиняють ІМ відносять γ-герпесвірус - вірус герпесу 4 типу або вірус Епштейна-Барр (ЕБВ), який виявляє тропність до епітеліальних клітин слинних залоз, має ікосаедричний капсид та глікопротеїнову оболонку [49,72,69,84,129]. Відносно нестійкий поза організмом людини. Іншими ймовірними збудниками ІМ є В-герпесвіруси: вірус герпесу людини 5 типу (ГВЛ—5, цитомегаловірус ЦМВ) та вірус герпесу людини 6 типу (ГВЛ—6), Roseolovirus, цикл репродукції яких у клітинах організму людини є надзвичайно коротким. В основі патогенезу ураження організму даними збудниками лежить клітинний

цитоліз, що супроводжується переходом захворювання в фазу латентності з подальшим поширенням інфекції в нейрогангліях [190,256].

Світові дослідження вказують на тривалу безсимптомну персистенцію вірусу в організмі людини з повною активацією на фоні імуносупресії, що є основною особливістю даного збудника [41,62,78,135,184].

Рівень захворюваності дітей на інфекційний мононуклеоз збільшується з кожним роком, що визначає актуальність вивчення цієї проблеми [51,59,63,77,106,125,136,139,141]. Окрім того, відсоток дітей з імунodefіцитними станами, продукти харчування генно-інженерного походження, безрецептурний та необґрунтований прийом антибактеріальних препаратів, вплив несприятливих факторів зовнішнього середовища та забруднення довкілля знижують опірну здатність та реактивність дитячого організму [82,103,183,335,374].

Контагіозність даного захворювання та рівень його поширеності дуже важко з'ясувати з високою точністю у зв'язку з невідповідністю клінічних форм захворювання, неуточнення діагнозу, проблемами з діагностичними можливостями. Важливим недоліком у висвітленні захворюваності на первинній ланці також є самодіагностика та самолікування з боку пацієнтів, що повністю виключає їх із статистичного обліку захворюваності, на первинній ланці [96,109]. На периферійних відділах діагноз ІМ встановлюється лише за наявності типової клінічної картини або/та виявленням атипових мононуклеарів у периферичній крові.

Захворюваність інфекційним мононуклеозом вища серед дітей із несприятливим преморбідним фоном, часто хворіючих, дітей із перенесеними ГРВІ в анамнезі, тонзилітами, пневмоніями [28]. Переважно на госпітальному етапі замість діагнозу «Інфекційний мононуклеоз», у цих пацієнтів діагностують «ГРВІ», «Грип», «Гострий бактерійний тонзиліт, лакунарна форма», або «Підщелепний лімфаденіт» [88].

Сприйнятливість людини до ГВ висока. Близько 90% всього населення планети інфіковано одним або декількома серотипами родини ГВ. Від 12 до 25% із них мають рецидивуючі форми захворювань, у 30% інфекція виявляється в субклінічній та латентній формах, у 35-40% формується хронічна форма інфекції [42,47]. Аналіз щорічної захворюваності на ГВІ, показав, що у 15% дорослого населення Європи спостерігається герпетичне ураження шкіри та слизових оболонок; генітальний герпес (ГГ) трапляється у 6–10% дорослого населення; а у 60 –65% ГВ є причиною патології рогівки ока (у 90% – вірус простого герпесу, у 10% – цитомегаловірус); захворювання нервової системи зумовлені ГВ у 1–1,5%, при цьому у 14–30% випадків тривало зберігаються залишкові явища, летальність при ураженні нервової системи становить від 5 до 70%, залежно від клінічної форми. В Україні відсутня обов'язкова реєстрація захворюваності на всі ГВІ, і тому істинна кількість хворих невідома [66,69,78,182].

Кількість випадків первинного ІМ невинно зростає, в Україні протягом останніх 20 років і збільшилася більше ніж удвічі [4,9,15,27]. За даними літературних джерел, інфекційний мононуклеоз у 30% зумовлений CMV, в 20% герпесом HSV 6 типу, проте найчастіше клініку інфекційного мононуклеозу зумовлює моноінфекція ЕБВ.

Епштейн-Барр вірусна інфекція (ЕБВ) на сьогоднішній день становить серйозну епідеміологічну проблему не лише в межах країни, але і світу [11,36,38,55,59,76,88]. Сприйнятливість людського організму до герпесвірусних інфекцій становить майже 90%, при цьому інфікованість даним вірусом варіює в межах 80–100% населення нашої планети. Первинне інфікування відбувається у віці ще до трьох років. Світова захворюваність ЕБВ інфекцією це 40–80 випадків на 100 тис. населення [122]. На сьогодні науці відомо понад 100 представників родини герпесвірусів, але тільки 8 із них виділені з організму людини [47,282].

Первинна репродукція збудників хвороби відбувається в епітеліоцитах ротоглотки та навколоушних слинних залозах. Відомо, що в процесі реплікації вірус Епштейна-Барр не чинить деструктивного впливу на клітини. У розвитку місцевого запалення слизової оболонки орофарингеальної зони важливу роль відіграє опортуністична бактерійна мікрофлора, що завжди активно заселяє слизові оболонки ротоглотки на фоні ураження вірусною інфекцією [66,87,115,147,166]. Активізація умовно-патогенних бактерій можлива, вочевидь, завдяки дисбалансу механізмів місцевого захисту слизових [98,153,212,322].

Про характерну симптоматику інфекційного мононуклеозу не повідомлялося до кінця XIX століття [48]. Зокрема перші згадки про інфекційний мононуклеоз належать таким ученим як Н. Філатов, назвав його «ідіопатичним запаленням лімфатичних залоз». Emil Pfeiffer та Drüsenfieber якому належить діагноз «залозиста лихоманка» [113].

Першими рекомендували сучасний термін "інфекційний мононуклеоз» Thomas Peck Sprunt and Frank Alexander Evans у 1920 році. Завдяки Paul and Bunnell було виявлено наявність у крові гетерофільних антитіл при ІМ та розроблено лабораторний тест, що був удосконалений у 1933р. J. Davidson. Цитомегаловірус виділили в 1955 р. з слинних залоз померлої дитини незалежно один від одного американська лікар і патолог M.Smith та Rowe. Вірус Епштейна-Барра був вперше ідентифікований у клітинах лімфоми Беркітта вченими Michael Anthony Epstein та Yvonne Barr у Бристолі в 1964 році. У 1965 р фінськими вченими Е. Клемолою та Л. Кааріайненом було доведено, що ЦМВ, як і вірус Епштейна — Барр, може спричинити клінічний синдром «інфекційний мононуклеоз» [112,51,83]. Епідеміолог Alfred Evans за допомогою тестування підтвердив, що інфекційний мононуклеоз передається головним чином через поцілунки [130, 57,114,152]. Наприкінці 19 століття вчені встановили, що збудниками інфекційного мононуклеозу можуть виступати не лише ЕБВ та ЦМВ, а й віруси герпесу 1, 2 та 6 типу – HSV^{1/2} та

HV6, *Toxoplasma gondii* і ін. Початок 20 століття ознаменувався глобалізацією процесу вивчення імунопатогенезу ІМ [132].

Інфікування ЕБВ інфекцією відбувається безпосередньо в В-клітинах ротоглоткового епітелію та слинних залоз шляхом перенесення частинок інфекції із зараженими секретами – найчастіше слиною, цервікальними виділеннями чи спермою [49,61,133].

Після інвазії вірусу відбувається інфікування В-лімфоцитів у слизових оболонках ротоглотки та лакунах мигдаликів, що клінічно супроводжується фарингітом, який спостерігається при ЕБВ-інфекційному моноклеозі, спричинений проліферацією заражених ЕБВ-лімфоцитами В у лімфатичній тканині ротоглотки [112,64,108,141,175,227].

Циркуляція вірусу в крові відбувається постійно і супроводжується неспинним поділом і формуванням так званого безсмертя інфікованих В-клітин. В ході процесу формується швидка та ефективна відповідь яка проявляється масивною лімфоїдною гіперплазією, що є результатом активації та проліферації цитотоксичних Т клітин імунітету, при цьому відповідь Т-клітинної ланки є надзвичайно важливою для контролю над перебігом ЕБВ-інфекції та рівнем клінічної експресії клітин природніх кіллерів (NK) CD8⁺ цитотоксичних Т-клітин, які відповідають за активність інфікованих ЕБВ проліферуючих В-лімфоцитів. Концентрація яких в загальному аналізі крові відображається значним лімфоцитозом [76,81,86,93,187].

Недостатня чи невідповідна реакція з боку імунних комплексів і Т-клітин призводить неконтрольованої проліферації В-клітин з надмірною їх продукцією, що запускає механізм активації та утворення злоякісних В-лімфоцитів, які в свою чергу формують В-клітинні лімфоми [256].

Поширення інфекції відбувається у всіх тканинах ретикуло-ендотеліальної системи. Спостерігається ураження таких органів як печінка, селезінка та периферичні та мезентеріальні лімфатичні вузли. У відповідь на інфікування організму вірусом активація лімфоцитів групи В в свою чергу

викликає два типи відповіді [138,177,198]. Імунна відповідь гуморального типу націлена на протидію структурним компонентам протеїнової складової ЕБВ. На основі даної реакції проводиться діагностичний тест, що дає змогу віддиференціювати дане захворювання.

В процесі інвазії у В-лімфоцити вірусу ЕБ відбувається масивне вивільнення запальних та прозапальних цитокінів, що в свою чергу викликає яскраву реакцію організму у вигляді інтермітуючої лихоманки [170].

Лімфоцитоз, який спостерігається в РЕС, спричинений проліферацією В-інфікованих ЕБВ-лімфоцитів [60,100,103].

У 90% випадків ІМ спричинені ЕБВ, а решта 10% викликаються цитомегаловірусом (ЦМВ), герпесвірусом людини 6, вірусом простого герпесу типу 1 та вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) [50,226]. Коінфекція вірусів герпесу переважно спостерігається у 52,9% випадків, з яких повна моноінфекція ЕБВ спостерігається у 34,1%, ЦМВ 9,02% та HHV-6 у 3,17% пацієнтів [212,280,373].

Епштейна – Барр вірус (ЕБВ) відомий як вірус герпесу людини 4 типу відноситься до сімейства γ -Herpesviridae підкласу Herpesvirales, роду Lymphocryptovirus [206].

Вірус сферичної форми, діаметром 155–200нм містить двоспіральну молекулу ДНК та складається із суперкапсиду, що виконує функцію зовнішньої оболонки і нуклеокапсиду. Між цими структурами розташовано тегамент, що містить білки, необхідні для ініціації процесу реплікації [111]. Персистенція в організмі вірусу герпесу виявляється щонайменше у 90% населення у всьому світі, більшість з яких не має клінічних ознак захворювання [164,144].

Окрім ІМ вірус Епштейна – Барр також спричиняє злоякісні проліферативні захворювання – Ходжкінську лімфому, гемофагоцитарний лімфогістіцитоз, лімфоми Беркїтта, а також провокує патологічні стани котрі асоційовані з наявністю в організмі вірусу імунодефіциту людини: лімфому

центральної нервової системи чи волосисту лейкоплакію. Вважається, що близько 200 000 випадків раку на рік відносяться до ЕБВ [165]. Згідно з літературними даними вірус також асоціюється з дисметропсією або синдромом Тодда, відомим як «розлад Аліси в країні чудес» (дезорієнтоване сприйняття, зумовлене порушенням в роботі нейросинапсів, що призводить до аномального кровотоку в частинах мозку, відповідальних за зорове сприйняття) [85].

Джерелом інфекції зазвичай служить хвора людина або здорові вірусоносії, у яких ВЕБ виділяється зі слиною. Основні шляхи зараження: повітряно-крапельний (зазвичай передається при поцілунках), контактний-побутовий (при використанні спільного посуду) і статевий. Крім того, вірус передається при переливанні крові, трансплантації кісткового мозку та інших парентеральних втручаннях. Шлях зараження при менш тісних контактах не доведений і є рідкістю [311].

Немовлята стають сприйнятливими до ЕБВ, як тільки знижується в крові концентрація материнських антитіл. Зараження вірусом у дітей часто перебігає безсимптомно або в легкій субклінічній формі під виглядом звичайної вірусної інфекції. У високорозвинених країнах люди заражаються ЕБВ в старшому віці. Коли зараження ЕБВ відбувається в підлітковому віці, воно викликає гострий перебіг ІМ у 50% випадків захворювання [112,222,47]. Після перенесеної хвороби у людини формується набутий імунітет [70]. Другим найпоширенішим збудником ІМ є цитомегаловірус (ЦМВ), який у 5–16% випадках спричиняє це захворювання [112]. У заражених осіб ЕБВ в невеликій концентрації циркулює в слині протягом усього життя. Пік рівня збудника в слині чи крові спостерігається під час гострої фази перебігу захворювання інфекції [226,115]. Дослідженнями встановлено, що пацієнти залишаються заразними до 180 днів після появи перших симптомів хвороби [121].

Хронічна ЕБВ-інфекція, згідно з літературними даними, розвивається у 20–45% осіб після перенесеної первинної гострої ЕБВ інфекції і належить до найбільш актуальних проблем сучасної педіатрії та інфектології, що пов'язано зі значним епідемічним поширенням захворювання, тривалим перебігом із періодичною реактивацією інфекційного процесу, можливістю розвитку ускладнень і несприятливих наслідків (онкозахворювання, автоімунна патологія, синдром хронічної втоми та ін.), труднощами в діагностиці, браком уніфікованих схем лікування. Клінічна картина хронічної ЕБВ інфекції настільки поліморфна, що на її підставі встановити діагноз майже неможливо [195,196]. У практичному сенсі перспективи дослідження цього виду патології з'явилися тільки із впровадженням в клінічну практику методів діагностики за допомогою полімеразної ланцюгової реакції та імуноферментного аналізу. Вірус може бути виявлений практично у будь-якому біоматеріалі, але найбільш часто – в слині і крові [195,204].

Клінічна картина хронічної інфекції, викликаної ЕБВ у дітей та дорослих, характеризується наявністю тривалих симптомів інтоксикації, лімфаденопатії, гепатоспленомегалії, тонзиліту, аденоїдиту, у частини хворих – інтерстиціальної пневмонії, увеїту, гепатиту, патології нервової системи та іншими проявами [224,247].

Стосовно дітей є лише окремі роботи, присвячені опису нечисленних груп хворих із хронічною ЕБВ-інфекцією. Перебіг хронічної ЕБВ-інфекції – фазовий і тривалий. Необхідно враховувати, що поліморфна клінічна картина хронічної ЕБВ-інфекції найчастіше представлена симптомами загального характеру, у зв'язку з чим непідготовлений лікар первинної ланки направляє хворого не до інфекціоніста, а до терапевта, невропатолога, ендокринолога і т.д. Внаслідок цього специфічні методи дослідження не призначають, діагноз не встановлюється, адекватна терапія не призначається [290].

Патогенез інфекційного мононуклеозу включає в себе наступні фази: інкубаційний період, літичну, гостру та латентну фази.

Після потрапляння на слизові оболонки мигдаликів під дією фагоцитарних клітин, вірус адсорбується на В-лімфоцитах. На його вірусній оболонці розташований глікопротеїн gp350 / 220 після зв'язування якого із клітинним рецептором CD21 відбувається інфікування В-лімфоцитів. Активна реплікація вірусу забезпечується його тропністю до епітелію слизових [97]. Цей процес являє собою інкубаційний період, який триває приблизно від 4 до 7 тижнів [60,189,243].

Фаза літичного циклу включає в себе синтез регуляторних білків задля забезпечення продукції вірусної ДНК, структурних та мембранних білків віріона. Основним його призначенням є процес руйнування інфікованих клітин та продукція вірусних часток. Здатність ЕБВ зберігатися в клітинах макроорганізму здійснюється шляхом реплікації екстрахромосомних нуклеїнових кислот та експресії певних вірусних генів. Експресія цих генів формує пул безсмертних В-лімфоцитів забезпечуючи їх трансформацію у проліферуючі бласти [233].

Продукція антитіл до гострофазових імуноглобулінів класу М (IgM) та капсидного антигену вірусу ЕБВ (VCA) ініціює підвищення вмісту в крові пацієнтів Т лімфоцитів CD8⁺ та натуральних клітин-кіллерів (NK), котрі являються антагоністами антигенів літичного циклу. На даному етапі характерним є високе вірусне навантаження, що визначається як в крові так і в слині інфікованого [316,329,339].

Однак, коли ЕБВ заражає В-клітини, вірус здатний обмежувати свою експресію генів дев'ятьма білками (з приблизно 100), тим самим уникаючи розпізнавання CTL, і, таким чином, призводить до латентної інфекції в уражених В-клітинах. Крім білків, кодованих ЕБВ в літичній фазі, CD8⁺ відповідають на приховані антигени, особливо EBNA-2 та EBNA-3 [217,267,268].

Незважаючи на те, що $CD4^{+}$ є надзвичайно важливими учасниками впливу на ЕБВ її концентрація в крові хворих з інфекційним мононуклеозом суттєво не збільшується [235].

Здатність $CD4^{+}$ Т-клітини до розпізнавання літичних антигенів формується використанням основних тетрамерів II типу комплексу гістосумісності (МНС). Котрі в малих концентраціях являються складовою периферичної крові [372,374].

Латентна фаза інфікування в заражених клітинах супроводжується експресією трьох латентних мембранних протеїнів (LMPs) та нуклеотичних антигенів ЕБВ (EBNA), які представлені комплексом котрий включає не менше шести функціональних білків (EBNA 1–6). Функція кожного індивідуального білка забезпечує його взаємодію із ДНК ЕБВ. Регуляція та підтримання епізомального стану ДНК ЕБВ в інфікованих клітинах забезпечується EBNA-1. Який є важко розпізнаваним генним елементом, виявлення якого відбувається не раніше ніж 90 днів або довше після початку хвороби. Онкобілок LMP-1 виконує функцію активатора проліферації, а протеїни другого типу EBNA-2 регулюють процеси іморталізації інфікованих В-лімфоцитів [199,362].

Швидша реакція імунітету на структурний білок p18 ніж на кодований білок p23 спричинює екстрену продукцію антитіл до негайного раннього антигену BZLF1, присутність в крові якого супроводжується протягом всього перебігу захворювання [293].

Антитіла до IgG проти ЕБВ VCA з'являються в період 8-14 днів розпалу захворювання та виявляються протягом усього життя. Варіабельність антитіл до EAsp138 і p54 є залежить від реактивності організму. Вони виявляються в крові з моменту інфікування, проте персистують нетривало і їх практично не виявляють в періоді одужання.

Основними захисниками організму інфікованого герпетичною інфекцією являються НК-клітини. За даними літератури до 2016 року $CD8^{+}$ Т-

лімфоцити відносяться до життєво важливих елементів боротьби з ЕБВ-інфекцією, проте дані 2018 року показують серйозні наслідки перебігу захворювання у пацієнтів інфікованих ЕБВ, на фоні імунодефіциту, особливо при дефіциті клітин натуральних кіллерів та порушенні процесу їх цитолізу [222].

Інші дані також виокремлюють в процесі знешкодження та цитолізу інфікованих ЕБВ клітин важливу роль відіграють НК-клітини, що супроводжують перехід захворювання у літичну фазу [328].

Здатність вірусу до деактивації НК-клітин в процесі реплікації вірусу ще раз доводить його важливість як основного елемента у боротьбі з інфекцією.

НК та В-клітинами процес інкубації яких відбувався за наявності інфікування спричиняв нижчий рівень трансформації В-клітин, що корелювало із концентрацією γ -інтерферону в периферичній крові досліджуваних [134].

Гістологічне дослідження тканинних покривів мигдаликів показало що наявні в епітелії НК-клітини, виявлять більшу противірусну активність у порівнянні з ідентичними, вивченими у зразках виділених з периферичної крові. Основний механізм їх активності полягає в активації процесу цитолізу інфікованих клітин та повної їх блокади та трансформації шляхом регуляції продукування γ -інтерферону [189]. Саме це відіграє ключову роль у процесі локального захисту орофарингеальної зони, так як в периферичній крові концентрація захисних CD56 та CD16⁺НК-клітин є суттєво знижується в активній фазі інфекційного мононуклеозу.

Здатність цитотоксичних клітин виявляти та деактивувати інфіковані лімфоцити в процесі активації імунної відповіді запускає їх активацію і служить базовим і найважливішим механізмом деактивації заражених В-лімфоцитів.

Даний процес в свою чергу активує імунопатологічні з подальшим втягненням в процес інших органів і систем. В першу чергу деактивація та процес цитолізу

інфікованих В-лімфоцитів зумовлює різкий стрибок в крові ліпопротеїдів, основною властивістю яких є формування пірогенних реакцій, що відповідно супроводжується наявністю токсичним впливом на тканини печінки [312,357].

Паралельно із цим процесом запускається механізм нового зараження, ще не задіяних у патологічному процесі В-лімфоцитів, за рахунок активного лізису та деструкції клітин відбувається вивільнення у загальний кровопотік значної концентрації антигенів вірусу [110].

Виявлення антитіл до герпесвірусів є важливою діагностичною ознакою. Наявність антитіл до капсидного антигену IgG (VCA IgG) виявляються в периферичній крові вже в період перших проявів клінічної симптоматики гострої інфекції та циркулюють позитивно, в свою чергу наявність антитіл класу IgM (VCA IgM) виявляються паралельно наряду з VCA IgG і активні протягом 20 днів [223,251,260]., хоча спостерігаються випадки виявлення її циркуляції протягом декількох місяців [42,56,147]. Виняток становлять діти з первинним інфікуванням, оскільки в них аналіз на наявність VCA IgM не завжди позитивний [94,137].

Анти-EBNA-2 IgG (EBNA-2 IgG) відноситься до ранніх специфічних антигенів, і виявляється у менше ніж у третини всіх пацієнтів [58,83,156]. Для диференціації первинної інфекції в світі проводять дослідження на наявність анти-EBNA-1 IgG (EBNA-1 IgG) який відсутній в крові в період протягом перших 28 днів захворювання при наявності клінічної симптоматики і як правило, свідчить про минулу інфекцію. Значна частина пацієнтів з наявною хронічною герпетичною інфекцією та імуносупресією мають негативний результат наявності EBNA-1 IgG або лише низький рівень [212].

Нормалізація регуляції продукції і становлення кількісного значення НК клітин та CD8⁺T-лімфоцитів відбувається в процесі реконвалесценції, що припадає на період 90–180 днів від початку захворювання [140].

Дослідження питання про активізацію дитячого імунітету та його активізацію після ранньо перенесеної герпетичної інфекції повинно було

порівняти здатність дитячого організму до підвищеної опірності внаслідок попереднього інфікування. Проте отримані підтверджуючі дані показали виражену експресію генів виділених із клітин моноклеарів периферичної крові. Відсутність довгострокових змін експресії генів внаслідок первинного інфікування вказує на відсутність змін імунологічного статусу пацієнтів [81,344].

Вираженість клінічних ознак прямопропорційно залежить від часу інфікування вірусом. У дітей раннього віку клінічні ознаки ІМ рідко проявляються чіткою клінічною формою [131]. Водночас 70% підлітків з ІМ мають класичну симптоматичну тріаду: лихоманку, фарингіт та шийну лімфаденопатію з лімфоцитозом протягом чотирьох тижнів. Ризик виникнення важких симптомів позитивно корелює з віком пацієнта в момент первинної інфекції [190].

Наявність та характер ексудативних налетів на мигдаликах, при ІМ, які іноді покривають і язик відрізняються від налетів, які спостерігаються при бактеріальних тонзилітах. Петехії на піднебінні виявляють майже 50% випадків хворих [226].

Гепатоспленомегалія та ураження гепатоцитів теж є досить частим патологічним проявом хвороби. Приблизно у 75% пацієнтів спостерігається субклінічне підвищення аланінової амінотрансферази (ALAT), і приблизно 5-10% дітей можуть мати жовтяницю через дифузне пошкодження паренхіми печінки [332].

Спленомегалія не завжди виявляється і об'єктивно оцінюється при пальпації під час фізичного обстеження, проте при ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини під час гострого ІМ спленомегалію різного ступеня встановлено майже у всіх пацієнтів [288]. Усім пацієнтам із ІМ рекомендують обмежити фізичні навантаження принаймні на період протягом 1 місяць після появи симптомів, однак на сьогодні ще не розроблений метод прогнозування ризику розриву селезінки [51,180].,

вважається, що ризик спонтанного розриву селезінки у США становить 0,1% випадків серед хворих з ІМ приблизно 100 випадків на рік, здебільшого розрив селезінки відбувається між 4 та 21 днем хвороби [126].

У дітей із вираженою імунною недостатністю (ІН) та імунною дисфункцією (ІД) можливе виникнення генералізованих форм ЕБВ-інфекції із ураженням ЦНС та периферичної нервової системи (ПНС), ураженням інших внутрішніх органів [54, 65].

При постнатальному вивченні органів та тканин хворих спостерігається поліорганна гіперплазія ретикулярної тканини та дифузна або осередкова інфільтрація моноклеарного характеру, без чіткої структуризації органів. Біопсія лімфоїдної тканини з лімфатичних вузлів вказує на проліферацію ретикулярних і лімфоїдних клітин, що супроводжується з формуванням гігантських моноклеарних форм [104]. При наявності важкопротікаючих клінічних випадків у лімфатичних вузлах виявляють некрози осередково-поширеного характеру з явищами целюлярної дистрофії. Ідентичні тонзиллярні деструкції виражені у лімфоїдних скупченнях глоткового кільця. При детальному вивченні зразків біоптату спостерігали наявність фібринозно-гнійного некротичного ексудату та атиповий лімфоїдний інфільтрат з великими атиповими клітинами, розсіяними по всій поверхні з слабовізуалізованими ядерецями та включеннями у вигляді везикулярного хроматину. Поліноклеарні включення процеси виявляли процеси, що нагадували клітини Ходжкіна / Ріда-Штернберга [284]. Поширена інфільтрація широко-плазматичних клітин селезінки зумовлює наявність фолікулярної гіперплазії. Портальний набряк всередині часточок паренхіми печінки з розростанням лімфоїдно-клітинна інфільтрації, чітка структуризація стромы при виражених гіперпластичних процесах стромы печінки із залученням ретикуло-ендотеліальних клітин. Формування жовчевих тромбів наряду з депонуванням пігменту в часточках гепатоцитів, з центральною

локалізацією та дистрофічним набряком з розсіяними некротичними скупченнями клітин печінки [104].

Поліорганні лімфоїдно-клітинні інфільтрати виявляються в пацієнтів з важким та ускладненим перебігом. В основі патологічного процесу при інфекційному мононуклеозі основну ланку тканинного патологічного процесу займає деструктивна поліорганна проліферація лімфоїдної тканини, котра зумовлює поліморфізм симптоматики у пацієнтів [67,179].

Натальне дослідження слини дозволяє удосконалити знання та розуміння перебігу патологічного процесу при інфекційному мононуклеозі та його диференціальній діагностиці з іншими патологічними станами.

Слинна рідина може виступати як секретом внутрішньоклітинного метаболізму так і рекретом, що був виділений клітиною в незміненому вигляді після попереднього поглинання. Процес рекреції в основному здійснюється шляхом фагоцитозу, піноцитозу, пасивної внутрішньоклітинної дифузії і є доступним для жиророзчинних сполук вищого класу, сполук що є поляризовані, маючи при цьому низьку молекулярну масу, білків [65,96,117,128].

Переважно продукція слини здійснюється основними слинними залозами: привушними, на які припадає до 35% процесу саливації, підщелепними – 60% секрету, та під'язиковими – 8%, що розташовані на дні ротової порожнини. Проте в ротовій порожнині присутні також другорядні слинні залози, що знаходяться на слизових щік, губ, язика, піднебіння. Попри свої мізерні розміри їх ацинуси порівняно з основними слинними залозами, продукують мінімальну кількість секрету вміст якого є обернено пропорційним по концентрації захисних сполук у своєму складі [159,165].

Здоровий організм із достатнім рівнем гідратації продукує до 2 л слини за добу, у дітей до трьох місяців складає 0,6-6 мл слини на годину, а в осіб шкільного віку обсяг нестимульований секретії слини коливається в межах від

12 до 18 мл на годину. Зміни густоти та кількості слини, що продукується є хорошим діагностичним фактором, що дає змогу оцінити стан пацієнта. В основному продукція здійснюється привушними слинними залозами на які припадає до 35% процесу салівації. Регуляція здійснюється корою великих півкуль та гіпоталамусом [370].

До основного складу слини входять сполуки такі як хлориди, гідрокарбонати, фосфати, солі натрію, калію, кальцію, мікроелементи амілолітичні ферменти, білки, вільні амінокислоти, сечовина, аміак, муцин, креатинін, холестерол, глюкоза [66,65,93].

Показником стану метаболізму є кількісний ферментативний склад слини та активність цитозольних ферментів, які мають три типи походження: 1) залозистого походження: лізоцим, амілаза, АлАТ, АсАТ, пероксидаза, кисла і лужна фосфатази; 2) лейкоцитарного походження мальтаза, лізоцим, ліпаза, протеїназа, пептидази, пероксидаза; 3) мікробного походження: каталаза, ЛДГ, гексокіназа, амінотрансферази, мальтаза, сахараза, гіалуронідаза, амілаза, колагеназа, пептидази, уреаза та ін. [165]. Перераховані вище особливості характеризують лактатдегідрогеназу як унікальний фермент.

Лактатдегідрогеназа (ЛДГ) є внутрішньоклітинним гліколітичним, цинковмісним ферментом, що бере участь в оборотному каталізі лактату в піруват і є складовою більшості тканин організму. Найвища активність ферменту ЛДГ спостерігається в скелетних м'язах, серцевому м'язі, нирках, печінці та еритроцитах [155,196,322].

В літературі описано п'ять різних форм (ізоферментів) ЛДГ, що диференціюються за молекулярною структурою та розташуванням в організмі.

У нормі в сироватці крові всі фракції ферменту визначаються з невеликою активністю в складі сумарного показника – загальної ЛДГ. При захворюваннях, що супроводжуються пошкодженням тканин і руйнуванням клітин, активність ЛДГ в крові підвищується. У зв'язку з цим вона є важливим

маркером тканинної деструкції. Незважаючи на те що збільшення активності ферменту не вказує на якусь певну хворобу, його визначення в комплексі з іншими лабораторними аналізами допомагає в діагностиці інфаркту легені, м'язової дистрофії та гемолітичної анемії. Підвищена активність ЛДГ може виявлятися у новонароджених, вагітних і після інтенсивних фізичних навантажень [168,193].

Активність ЛДГ в крові може зростати внаслідок багатьох злоякісних новоутворень, при ефективному лікуванні вона знижується, що іноді застосовують для динамічного спостереження за онкологічними хворими.

Останнім часом широко використовується вивчення активності ЛДГ в слині у хворих із захворюваннями пародонта, цукровим діабетом, епілепсією, психічними розладами, неврозами, малярією [244,278,285].

Неінвазивність та середня вартість даного методу дослідження робить його доступним, нетравматичним для дітей та достатньо інформативним при вивченні певної нозології.

Леткі жирні кислоти або коротколанцюгові жирні кислоти це дуже прості по своїй хімічній будові низькомолекулярні карбонові структури, довжина яких становить від 2 до 8 атомів вуглецю – через що в англійській літературі вони описуються як "*short-chain fatty acids*". Своєю назву ці сполуки отримали завдяки здатності випаровуватися разом при досягненні температури в 100С в процесі кип'ятіння при цьому формуючи незвичний, різко-неприємний аромат [305,345,349].

КЛЖК являються є основними продуктами бактеріального ферментації вуглеводів, білків та жирів мікроорганізмами, котрі входять до облігатної мікрофлори. Дані сполуки виконують ряд важливих функцій, серед яких протипухлинна та протизапальна дія, що в свою чергу захищає організм хазяїна від екзо- та ендогенних патогенів і токсинів, та підтримують гомеостаз нормальної мікрофлори [209].

В залежності від кількісного вмісту карбоксильної групи $-COOH$ вони поділяються на монокарбонові, дикарбонові і т.д. і відповідно до чисельного значення кількості атомів вуглецю в сполуці позначаються як C1 – Мурашина, C2 – Оцтова, C3 – Пропіонова, C4 – Масляна, C5 – Валеріанова, C6 – Капронова. Ізмери мають відповідно ідентичний кількісний і якісний склад, відрізняючись лише просторовою будовою. За даними останніх досліджень частка C2, C3 та C4 складає 95% від загальної концентрації КЛЖК [174].

КЛЖК синтезуються пробіотичними мікроорганізмами в ході реакції гідролізу нерозчинних дисахаридів за допомогою таких ферментів як протеаза, глікозидаза, полісахаридаза та пептидаза до олігомерів, котрі в свою чергу ферментуються до органічних кислот, H_2 , CO_2 , CH_4 , H_2O та власне КЛЖК. Основними продуцентами КЛЖК виступають анаеробні бактерії роду *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, які продукують масляну та пропіонову кислоти та аеробні бактерії (*Spp. Streptococcus*, *Spp. Stafilococcus*) оцтову кислоту. В ході подальшої метаболізації білків валіну та ізолейцину дані сполуки формують розгалужені ізмери попередніх: C4 ізомасляної та C5 ізовалеріанової [134].

Незважаючи на те, що продукція ЛЖК відбувається в кишківнику, останні дані дослідників свідчать про те що КЛЖК виявляють і в інших біологічних субстратах людського організму, особливо концентрація є достатньою для вивчення у слині, де ЛЖК продукуються мікробіотою ротової порожнини. Кількість та співвідношення даних сполук формують уявлення про дисбаланс мікробіоти та стан метаболізму ротової порожнини, що має прямопропорційну кореляцію із перебігом та клінічною картиною захворювання. За рахунок гомеостазу формується стійкий місцевий імунітет, що попереджує утворення біоплівки патогенними бактеріями.

Згідно досліджень рівень КЛЖК в слині є особливо високим при наявних запальних змінах з боку шлунково-кишкового тракту. Він описує поняття гемато-саліварний бар'єр, гомеостатичність якого змінюється при підвищеній

реактивності організму у відповідь на потрапляння збудника в організм. При цьому підвищується проникність ГСБ до відповідних сполук-метаболітів крові протирічучи при цьому фізико-математичним законам [100,29].

Розвиток шкірних висипань є ще одним із провідних клінічних синдромів інфекційного мононуклеозу. Може виникати в розпалі гострого перебігу ЕБВ мононуклеозу. Характер висипань макулопапульозний і вираженими екзантемами елементами чи морбіліформною [300]. З'являється одномоментно на протязі всіх шкірних покривів тілі, має здатність до генералізації та переформування в еритродермію [84]. Проте найчастіше наявність даного симптому є наслідком розвитку алергічної реакції прийом медикаментів, у випадку з інфекційним мононуклеозом фактором ризику виступають препарати групи пеніциліну.

Основний механізм наявності такої реакції можна пояснити, як реакцію гіперчутливості, при якій полімером пеніциліну відбувається активна стимуляція лімфоцитарних клітин [48]. Дана реакція є опосередкованою і відіграє ключову роль у розвитку макулопапульозної висипки. Другий шлях це виражена неімунологічна реакція, за відсутності повторних висипань при подальшому потраплянні медикаментів у кров'яне русло. При цьому наявні антитіла сполук класів IgM, так і IgG проявляють специфічну активність проти молекули пеніциліну. При наявності високих рівнів імуноглобулінів класу IgM та IgG (в даному випадку до Епштейна – Барр інфекції) пеніцилін проявляє виражену активність до взаємодії з ними. Тому висипання у пацієнтів являються наслідком гіперактивації системи комплементу, пов'язаної з наявними циркулюючими комплексами антиген-антитіло [332,144,51,132].

Гострий тонзиліт є одним із провідних симптомів у клініці інфекційного мононуклеозу. При цьому диференціальна діагностика його з іншими нозологіями часто викликає труднощі у лікарів при призначенні медикаментозного лікування, особливо виборі антибіотика. Серед гострих тонзилітів переважає ексудативна форма, при цьому у 19% обстежуваних

тонзиліт викликаний безпосередньо герпесвірусом 5 типу – вірусом Епштейна-Барр проте клінічно картина може відповідати запальному процесу бактеріальної етіології [128,129].

До одних із ключових ланок орофарингеального імунітету відносять секреторний імуноглобулін sIgA. [228]. Завдяки циркуляції в орофарингеальному секреті відбувається постійний контакт слизових оболонок із даною сполукою, за забезпечує постійний захист ротової порожнини як вхідних воріт для більшості інфекційних агентів. Основна роль полягає у перешкоджанні активній колонізації патогенними та умовно-патогенними агентами біотопів ротової порожнини шляхом нейтралізації чужорідних агентів завдяки активації фагоцитозу, тим самим створюючи активну локальну імунну відповідь. Секреторний імуноглобулін А це білковий димер, що відноситься до класу антитіл із s-компонентом, наявність якого забезпечує стійкість молекули до ферментативного протеолізу [215]. Продукується шляхом кооперації епітеліальних і плазматичних клітин внаслідок надмірного виділення в кров'яне русло цитокінів, що забезпечує активацію синтезу секреторного імуноглобуліну А плазматичними клітинами, що представляють собою диференційовані із β лімфоцитів клітини. Процес утворення макромолекулярних агрегатів активує комплемент і сприяє лізису бактерій. Безпосередня інвазія збудника сприяє активній стимуляції цитотоксичних клітин задля захисту слизової оболонки від адгезії патогенів. Таким чином секреторний імуноглобулін виступає в ролі медіатора нейтралізації бактерійних та вірусів агентів [326]

Концентрації даного імуноглобуліну в рідинах організму таких як слина, слюзи, піт, слизові виділення з носа, кишечника та дихальних шляхів дозволяють нам об'єктивно оцінити стан захисних сил організму та оцінювати наявність дисбіотичних процесів у мікробіомі ротовій порожнині.

При хронічному тонзиліті статус локального імунітету знаходиться в стані гіпоергії, де найбільш значимо знижується гуморальна компонента захисту у вигляді достовірного зниження в 1,5 – 2 рази [193].

За дами низки дослідників у хворих з ІМ часто спостерігають порушення мікробіоти слизових ротогорла і мигдаликів зіву. Мікробіота це відносно сталий склад екологічного співтовариства коменсальних, симбіотичних та патогенних мікроорганізмів, що заселяє відповідний локус в організмі, так званий біотоп та регулюється впливом зовнішніх середників [54]. В залежності від локалізації біотопи мають різну кислотність та забезпечення поживними нутрієнтами, що відповідно визначає їх основний склад. Вважається, що склад мікробіому кишечника є прямо пропорційним показником для диференціації біологічного та хронологічного віку. Проте не менш важливим є вивчення мікрофлори ротової порожнини заселеність якої не поступається мікробіому кишечника, проте вивченню його складу та кореляційних зв'язків присвячено значно менша кількість наукової літератури. При детальному вивченні складу мікрофлори ротової порожнини виявлено понад 700 таксонів нормосимбіотів факультативних прокаріотів, що включають у себе приблизно 200 мікроорганізмів на видовому рівні, з різними підмножинами, що переважають у різних місцях існування.

Взаємозв'язок внутрішніх фізіологічних параметрів господаря, таких як ферментативний вміст слини та активність основних сполук пов'язані з варіаціями мікробіому [366,370,267,325,142,374]. Ротова порожнина є вхідними воротами не лише до травного тракту, але й до всього організму, що визначає дану ділянку як первинну захисну лінію. Даний процес є мудро продуманий природою : наявність лімфоїдного кільця Пирогова-Вальдер'єра та значна васкуляризація ротової порожнини. Останні дані літератури все частіше описують прямий взаємозв'язок між складом орального мікробіому та захворюваннями не лише ротової порожнини, але й системними, аутоімунними, онкологічними. Дане явище обґрунтовує доцільність

детального вивчення складу мікрофлори як біомаркера, особливо у дітей, з метою прогнозування патологічних станів в організмі. Заселення мікробіому відбувається ще внутрішньоутробно і змінюється після проходження родових шляхів та у відповідності до змін харчових звичок: при переході від грудного вигодовування до вживання твердої їжі. Домінуючими бактеріальними групами, що заселяють ротову порожнину новонароджених є *Streptococcus salivarius*, що сприяють колонізації інших мікроорганізмів у ротовій порожнині, впливаючи тим самим на прикріплення та ріст бактерій [267,340]. Основними факультативними анаеробами, що заселяють ротову порожнину вже при народженні являються бактерії роду *Streptococcus* та *Actinomyces*. Розвиток дитини супроводжується еволюцією мікробних спільнот із їх видовим розширенням. еволюціонують і збільшуються в мікробному різноманітті [200]. Стабільний склад формується здебільшого у віці 24 місяці [202,173]. Основний вплив на склад мікрофлори у малюка має матір, оскільки первинна колонізація забезпечується плацентарним обміном.

Згідно з даними, що надаються розширеною базою даних перорального мікробіому людини (HOMD) [153]., лише половина видів ротових бактерій є офіційно названою, третину ще не вдалося культивувати і решта мікроорганізмів не віднесені до певного таксономічного ряду. За останніми даними основну складову орального мікробіому складають представники роду *Streptococcus* у відсотковому співвідношенні близько 22,3%, наступними за чисельністю є представники роду *Prevotella* у кількості приблизно 12%. Представники роду *Haemophilus* становлять 11,4%. Бактерії роду *Neisseria*, займають 10% та рід *Veillonella* 9% серед загального числа виявлених збудників. Результати досліджень Willis 2018 описують виявлені загальні кореляційні зв'язки між таксонами у виявлених зразках, особливо при наявності скупчень споріднених родів, що має безпосередній вплив на їх екологічні взаємодії [257].

Екосистема ротової порожнини має найбільший доступ до зовнішнього середовища, проте не зважаючи на це сталість даної екосистеми не є абсолютно стабільною. Варіабельність складу регулюється як циркадними ритмами організму так періодами споживання їжі, що в свою чергу викликає метаболічний бум в оральному біотопі, який супроводжується гіперпродукцією продуктів бактеріального метаболізму в результаті бродіння та КЛЖК. Відповідно в нічний час припадає період спокою, коли відбувається повна регенерація, ріст, очищення і відновлення рН. В цей період джерелом основної поживи є слина.

Різниця композиційної стабільності та функціональної мінливості є свідченням потужних саморегуляційних механізмів підтримки стабільності ротової екосистеми. Слина з її буферною здатністю підтримувати сталий рівень рН та антимікробними властивостями може відігравати ключову роль у підтримці екологічного балансу. При порушенні будь якої ланки даного механізму спостерігаються зміни, що спричиняють розвиток дисбалансу мікробіому і в результаті активуються незворотні зміни в складі оральної мікро екосистеми, що сприятиме переходу здорової ротової екосистеми до дисбіозу та захворювань [201].

За даними дослідників які описали особливості грамнегативних анаеробів *F. nucleatum* та *P. gingivalis* -кінцеві продукти метаболізму даних мікроорганізмів, що індукують онкогенез і проліферацію плоских клітин при наявності в організмі імунопатогенетичного чинника. Особливістю вищеназваних є здатність до регуляції життєвого циклу герпесвірусу в клітинах господаря [274].

При безсимптомному носійстві в ході реактивації вірусу ЕБВ внаслідок стимуляції супернатантом *P. gingivalis* (що містить високі концентрації масляної кислоти) відбувається реактивація прихованої інфекції та виникає висока ймовірність розвитку раку слизової ротової порожнини [347,277].

При гістологічному дослідженні у хворих із підтвердженим бактеріологічним посівом на культуру бета-гемолітичного стрептокока була виражена активна penetрація бактерій в епітеліальні клітини [177,79].

У хворих з інфекційним мононуклеозом *Str. Pyogenes* має перевагу над представниками грам позитивної флори і виділяється у близько 95,5% хворих. В свою чергу коагулазонегативний *S.epidermidis* виявлявся лише у половини обстежуваних. І лише 30% припадає на колонізацію *S.aureus*.

Важливість стану мікрофлори ротогорла, обґрунтована, зменшенням щільності бактеріального покриву імуноглобулінами IgG та секреторним імуноглобуліном А (SIgA) паралельно з інвазією бактерій в поверхневі шари мигдаликових тканин. Цей процес активує колонізацію бактерій епітелію слизових оболонок ротоглотки та сприяє їх penetрації, що спостерігається під час ІМ [75,86,98].

За даними літератури під час бактеріологічного дослідження слизової оболонки носа та ротоглотки у дітей із підтвердженим діагнозом ІМ виділяють потенційно патогенну бактеріальну флору в якій переважає домінування *Streptococcus pyogenes* При цьому при перевищенні концентрації більше ніж 10^5 спостерігається клітинний імунодефіцит, тривалість якого рівна гострому періоду захворювання до повної реконвалесценції [125,321]. При цьому у дітей зі стрептококовою інфекцією описаний важкий перебіг клініки захворювання [182]. Іншим яскравим представником виступає *Haemophilus spp.* та золотистий стафілокок *MSSA* який також виділяють у більшості випадків. Гемофільна паличка виявляла високу чутливість до препаратів цефотаксиму та азитроміцину. *Streptococcus pyogenes* як етіологічний агент ексудативного тонзиліту виявляється є більш характерним для пацієнтів із ІМ без клінічного підтвердження серологічною реакцією наявності збудника ЕБВ.

Літературні дані описують, що *Candida albicans* є одним із передових колонізаторів ротогорла у пацієнтів з інфекційним мононуклеозом і висівається практично у кожного четвертого хворого при цьому часто

симбіотує з ентерококами, які виявляються у 20% хворих дітей, або з грам негативними бактеріями у 40% [355,348]. Дослідження грибків із застосуванням методу 6s секвенування РНК, вказуючи широку різноманітність грибків і описуючи їх як галофільні дріжджі [128].

Лізоцим – це мукополісахарид, який виявляється у крові та печінці, практично у всіх фізіологічних секретах, таких як слинна рідина, слюзи, сеча, у жінок в грудному молоці, на слизових оболонках, а також у фагоцитарних клітинах крові: макрофагах, нейтрофілах та дендритних клітинах, що пояснює його важливість, як захисного компонента імунної системи [258, 264]. В організмі людини є важливим гуморальним фактором захисної активності вродженої імунної системи та основою механізму первинної реактивності організму [255,334].

За хімічною структурою лізоцим – це 1,4- β -N-ацетилмурамідаза, основною функцією якої є гідроліз клітинної стінки бактерій із прицільною деструкцією глікозидного зв'язку у клітинних стінках, основу яких на 90% складають полімери пептидогліканів (ПГ) утворені β -1,4 глікозидними зв'язками. В літературі описано здатність впливати як на грампозитивні так і на грамнегативні бактерії *in vivo* [166].

Особливістю клітинної будови грампозитивних бактерій є наявність товстого шару ПГ, який підлягає екзоклітинному впливу, тоді як ПГ стінка грамнегативних бактерій за своєю структурою є тонша, проте внутрішня та зовнішня мембрани мають надійний захист [172]. Завдання лізоциму це гідроліз β -1,4 глікозидних зв'язків між сусідніми мономерами. Як результат цілісність клітинної мембрани порушується із подальшим апоптозом клітини. Вираженість ферментативної активності забезпечується катіонною будовою білка із здатністю пенетрації у негативно заряджену клітинну стінку бактерії з утворенням пор на бактеріальних мембранах, проникненням всередину та посиленням транзиту інших молекул лізоциму до периплазми для активної ферментативної деградації ПГ [253,191].

Попри ізольовану антибактеріальну функцію, продукти, що утворюються в результаті гідролізу лізоциму посилюють секрецію імуноглобуліну А (IgA), активують функцію макрофагів та прискорюють кліренс бактеріальних патогенів [179]. Паралельно з активацією імунної відповіді, що супроводжується виділенням великої кількості прозапальних цитокінів, паралельно активізується продукція С- реактивного протеїну у гострій фазі [166]. Посилена активація нейтрофілів, супроводжується активним виділенням гранул плазматичною мембраною та фагосомами. Даний процес відображає здатність лізоциму впливати на імунну активацію фагоцитів. Активація фактора некрозу пухлин -NF-κB активізує прозапальні сигнальні механізми із подальшим запуском продукції прозапальних цитокінів: інтерлейкінів – IL 8 та антимікробних молекули [180]. На ряду з вираженими протимікробними якостями покращує стан мікробіому шлунково-кишкового тракту шляхом зміни бактеріальної популяції методом модуляції останньої чи пригніченням росту патогенних організмів [194]. Лізоцим екзогенного походження має виражену здатність дезактивувати бактерії, з паралельною ініціацією епітеліальної реакції, в процесі якої формуються так звані вербовані фагоцити, основна функція яких в даному процесі є активна позаклітинна продукція лізоциму, який скеровується до бактеріовмісної фагосоми. Безпосередньо у самих макрофагах відбувається деградація бактерій з подальшим виділенням патоген-асоційованих сполук - імуномодуючих лігандів бактерій із фрагментами ПГ, що активують запалення із формуванням стійкої прозапальної реакції з боку цитокінів. Надзвичайно важлива роль лізоциму полягає у регуляції росту бактерій на поверхнях слизових, де він контролює існування патогенних бактерій, обмежуючи процес надмірної колонізації мікробіоти для попередження дисбіозу [183,190,304].

Таким чином, за результатами проведеного аналітичного огляду літератури можна стверджувати, що інфікування вірусами герпесу невпинно

зростає, особливо серед дитячого населення, і це зумовлює актуальність вивчення безпосередньо інфекційного моновулеозу як окремого захворювання. Однією із ключових ланок в процесі розвитку захворювання є наявність дисбіотичних порушень у ротовій порожнині. Зміни складу та співвідношення мікробіому в свою чергу сприяє недостатньому первинному захисту слизових оболонок імунною системою та сприяє активному розвитку захворювання [155]. Тому детальне вивчення кількісного та популяційно видового складу мікробіоти та показників її активності дозволить підійти до лікування захворювання з урахуванням усіх нюансів патогенетичних порушень в організмі та знайти методи їх адекватної корекції.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика вибірки

Основну групу було сформовано з 280 хворих з інфекційним мононуклеозом (B27 згідно з МКХ–10), до групи порівняння увійшло 26 дітей, госпіталізованих з діагнозом «Гострий бактерійний тонзиліт» (CA03 згідно МКХ–10); основну групу було розділено на 2 підгрупи: до підгрупи 1 було включено 234 хворих з ІМ зумовленим ЕБВ інфекцією, до підгрупи 2 – 46 пацієнтів з ІМ спричиненим коінфекцією вірусів ЕБВ та ЦМВ. Хворі були госпіталізовані протягом 2016–2021 та отримували лікування у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні.

Більшість пацієнтів із встановленим діагнозом ІМ проживали у м. Львів – 76,5%, жителі сільської місцевості складали майже четверту частину – 23,5%. У підгрупі 1 кількість дітей, що проживають у місті становила 79,9%, що складає 187 дітей, у підгрупі 2 – 28 дітей, що становить 60,9%. У першій досліджуваній групі четверту частину становили діти, що проживають за межами м. Львів – 20,1%, при порівнянні з підгрупою 2, де даний показник був вдвічі більшим – 39,1%. ($p < 0,05$) (Табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл дітей з ІМ відповідно до місця проживання

	Підгрупа 1 (ЕБВ інфекція n=234)		Підгрупа 2 (ЕБВ+ЦМВ коінфекція n=46)		Група порівняння (n=26)		Усього	
	абсол.	%	абсол.	у %	абсол.	у %	абсол.	у %
Місто	187	79,9	28	60,9	19	73,1	234	76,5
Село	47	20,1 *	18	39,1	7	26,9	72	23,5

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2

Співвідношення хворих місто–село у першій підгрупі можна зобразити як 4:1, у другій 1,5 :1, а у контрольній підгрупі 3:1. Контрольна група включала 73,1% дітей жителів міської зони. Згідно з даними таблиці 2.1. серед жителів міста переважала моноінфекція 79,9%, а серед діток які проживають в селах переважала коінфекція вірусів ЕБВ та ЦМВ.

Підгрупа 1 включала когорту із 234 дітей, з яких 133 хлопчики, 101– дівчинка. Найбільша кількість хлопчиків була у віковій групі 13–60 міс., – 83 дитини, а серед дівчат віком 61–144 міс. – 38 осіб.

Таблиця 2.2

Розподіл дітей з ІМ відповідно до віку і до статі

Вік	Підгрупа 1 (ЕБВ інфекція n=234)				Підгрупа 2 (ЕБВ+ЦМВ коінфекція n=46)				Група порівняння (n=26)			
	хлопці		дівчата		хлопці		дівчата		хлопці		дівчата	
	абсол.	у %	абсол.	у %	абсол.	у %	абсол.	у %	абсол.	у %	абсол.	у %
7–12 міс.	9	3,8	2	0,9	1	2,2	–		–		–	
13–24 міс.	13	5,6	13	5,6	8	17,4	2	4,4	1	3,8	2	7,7
2 –5 р.	70	29,9	30	12,8	11	23,3	9	19,5	4	15,4	8	30,8
5 –12 р.	26	11,1	38	16,2	9	19,6	3	6,5	4	15,4	3	11,5
12-18р.	15	6,4	18	7,7	1	2,2	2	4,4	1	3,8	3	11,5
Усього	133	56,8	101	43,2	30	65,2	16	34,8	10	38,5	16	61,5

Розподіл дітей у віковому діапазоні 145–216 міс. був практично рівним (15 хлопчиків і 18 дівчат). Кількість дітей до 1 року не перевищувала 3,8%

серед хлопчиків і 0,9% дівчаток, а у 2 досліджуваних групі та групі порівняння дана категорія дітей взагалі були відсутні, що можна пояснити наявністю та циркуляцією материнських антитіл у крові більшості малюків (Табл.2.2).

Співвідношення дітей обох статей у підгрупі 2 визначалося як 2:1, з переважанням частини дітей чоловічої статі – 30 осіб. Натомість у підгрупі 1 співвідношення дітей за статтю можна виразити як 2:3, з переважанням частини дівчат – 61,5 %. – 16 осіб, з яких 10 дівчаток віком 2–5 р. (Табл.2.2).

Пікові показники захворюваності ІМ припадають на дітей віком 2–5 років серед дітей обох статей в усіх досліджуваних групах, проте при порівнянні за статтю бачимо, що частина хлопчиків превалює над кількістю дівчат в першій і другій підгрупах, в той час як в групі порівняння даний показник є обернено пропорційним – 30,8% хворих дівчат, що в два рази перевищує аналогічний серед хлопчиків –15,4% (Табл. 2.2).

Встановлено, що серед дітей 5-річного віку у підгрупі I превалювала частка дівчаток, в той час як у підгрупі II серед хворих з коінфекцією відсоток хворих хлопців практично в 2,5 рази перевищував аналогічний у дівчат і становив 19,5%. Захворюваність серед підлітків у підгрупі 1 була практично на однаковому рівні – 6,4% серед хлопців і 7,7% серед дівчат, а у підгрупі 2 навпаки показники серед дівчат вдвічі перевищували показник у хлопців і дорівнювали 4,4% (Табл. 2.2).

Аналізуючи розподіл дітей з інфекційним мононуклеозом бачимо, що серед хлопчиків у віці до 12 міс. захворювання спостерігалось у 5,8%, у віці 2 –5р. – 49,1% обстежуваних. Відповідно серед дівчаток у віці 5 –12 р. виявлено 14,4% пацієнтів та 7,5 % у віці 12 –18 р. (Табл. 2.3).

Якщо взяти всю кількість дітей то бачимо переважання серед пацієнтів частки дітей чоловічої статі яка складає 56,5 % від загальної частини обстежуваних хворих.

Середній вік обстежуваних дітей у підгрупі 1 з ізольованою інфекцією ЕБВ становив $70,7 \pm 13,5$ міс., а в групі ЕБВ+ЦМВ відповідно $65,5 \pm 6,1$ міс.

Таблиця 2.3

Розподіл обстежених дітей за віком і статтю

Вік	Усього			
	Хлопці		Дівчата	
	абсол.	у %	абсол.	у %
7–12 міс.	10	5,8	2	1,5
13 –24 міс.	22	12,7	17	12,8
2 – 5р	85	49,1	47	35,3
5 –12 р.	39	12,7	44	14,4
12 –18 р.	17	5,6	23	7,5
Усього	173	56,5	133	43,5

Середній вік дітей групи контролю був $79,3 \pm 12,0$ міс і перевищував середній вік дітей підгрупи 2 на 13,8 міс (Табл.2.4).

Таблиця 2.4

Середній вік пацієнтів , які перебували під спостереженням

показник	Підгрупа 1 (ЕБВ інфекція n=234)		Підгрупа 2 (ЕБВ+ЦМВ коінфекція n=46)		Група порівняння (n=26)	
	М	SD	М	SD	М	SD
Вік	70,7	13,5	65,5	6,1	79,3	12,0

Для внесення даних кожного пацієнта була створена «Карта хворого», яка індивідуально заповнювалася та містила основні відомості про хворого:

прізвище, ім'я, по батькові, стать, вік, дату народження, дату поступлення та виписки, анамнестичні дані пацієнта, його скарги, дані об'єктивного огляду та результати всіх проведених клінічних та параклінічних досліджень. Додатково хворими підписувалася інформаційна згоди на проведення обстеження та лікування.(Додаток 1).

Хворих було обстежено на 1, 3, та 5-ту добу лікування із використанням традиційних методів обстеження, аускультатії легень та серця, перкусії та пальпації органів черевної порожнини.

2.2 Клінічні методи дослідження

У роботі було виконано відповідний спектр клінічних досліджень, що включав:

1. Неінвазивні дослідження: УЗД органів черевної порожнини – визначали стан паренхіми і розміри печінки та селезінки. Сканування проводились на стаціонарному апараті УЗД Chison CBit 8 (Китай) при цьому використовували два типи датчиків: конвексний та лінійний частотний діапазон яких становить 3–7 МГц.

2. Загальний клінічний аналіз крові (двічі): при госпіталізації пацієнта до стаціонару та в динаміці захворювання (на 3-4 день). При цьому визначалася загальна кількість лейкоцитів, лейкоцитарна формула, кількість еритроцитів та тромбоцитів, ШОЕ, наявність атипових мононуклеарів. Дослідження проводилося на базі клініко–діагностичного відділення лабораторії ЛОІКЛ (завідувач відділення Жидяк Н.М.) і на гематологічному експрес–аналізаторі MICROCC–18 (виробник США).

3. Біохімічний аналіз крові: показники функціонального стану клітин печінки – концентрація білірубину та його фракцій, вміст активних трансаміназ: аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази, кількісне значення показників креатиніну, сечовини, лужної фосфатази тимолової проби та С–реактивного протеїну. Весь спектр дослідження проводився у

клініко–діагностичному відділенні лабораторії ЛОІКЛ аналізатором Cobas (Швейцарія) за допомогою діагностичних реактивів Roshe Diagnostic.

4. Антитіла IgM до капсидного антигена вірусу Епштейна – Барр та цитомегаловірусу визначалися методом непрямого 2–ступеневого хемолюмінісцентного імуноаналізу (CLIA). Забір матеріалу відбувався шляхом взяття венозної крові у пацієнтів за допомогою вакумайтером із антикоагулянтном. Дослідження виконувалося на аналізаторі Liaison за допомогою тест–системи Dia Sorin (Italy) у лабораторії СІНЕВО.

5. Активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) у слині. Для збору і підготовки зразків використовували пластикові контейнери Salivette компанії Sarstedt із ізольованим бавовняним тампоном. Проведення забору слини проводився натще зранку. Бавовняний тампон, шляхом нахилу трубки поміщали у ротову порожнину, для наповнення його слиною пацієнта просили пожувати тампон протягом 3 хвилин. Після цього не торкаючись руками помістити його в стерильну пробірку, яка щільно закривається пломбою. Проводили маркування, після чого пробірки у вертикальному положенні з біоматеріалом доставлялися у відділення лабораторії UNILAB. Визначення активності ЛДГ у слині пацієнтів відбувалося за допомогою UV–тесту LDIP2 (ID теста 0–507) тест системи Roshe Diagnostics (Швейцарія) на аналізаторі Cobas Integra у лабораторії UNILAB м. Львів.

6. Вивчення вмісту коротколанцюгових жирних кислот в секреті слинних залоз. Забір слини проводився у пластикові контейнери зранку, натще. Для проведення дослідження використовували газорідинний хроматограф «Shimadzu GC 2014» («Shimadzu», Японія) з наявним детектором іонізації в полум'ї, за допомогою капілярної кварцової колонки внутрішній діаметр якої дорівнював 0,2 мм, довжина 50 м. із нерухомою фазою типу FFAP (кополімер поліетиленгліколю з тринітротерефталевою кислотою) при цьому товщина плівки становила 0,33 мкм. Використовували стартову температуру 150°C, котру підвищували на 5°C кожну хвилину протягом 10 хвилин до

досягнення на термометрі позначки 200°C. Функцію носія виконував газ, в даному випадку використовували азот, швидкість подачі якого становила 1 мл/хв; Розподіл потоку у співвідношенні 1:15.

7. Вивчення вмісту секреторного імуноглобуліну А в слині проводили методом радіальної імунодифузії в гелі за методикою Манчіні та співавт. [118] на базі ЦНДЛ ЛНМУ імені Данила Галицького. Дослідження проводилося наступним чином. На рівну поверхню рівномірним шаром наносять гель, приготовлений із агару- Diffco, що містить антитіла до імуноглобулінів, які визначалися. У гелі вирізають лунки і заповнюють їх орофарингеальним секретом, який досліджується. Молекули антигену радіально дифундують із лунки і, коли вони зустрічаються з антитілами, утворюється кільце преципітації, площа, яку зайняв преципітат, прямо пропорційна концентрації імуноглобулінів в досліджуваному секреті.

Бактеріологічні методи дослідження. При госпіталізації пацієнтів основної групи та групи порівняння проводилося бактеріологічне дослідження матеріалу із зіву та мигдаликів, що в подальшому були висіяні на поживне середовище для детального вивчення та визначення якісного та кількісного складу супутньої мікрофлори згідно з чинними нормативно – директивними документами [23].

Забір проводився стерильним аплікатором «Волес» на пластиковій паличці з пробіркою із захисним ковпачком та поживним середовищем AMIES, що забезпечувало збереження збудника під час транспортування до лабораторії (згідно вимог наказу N 922 від 04.12.2009 «Про організацію вірусологічних досліджень на грип та гострі респіраторні вірусні інфекції в Україні в період пандемії»). Аплікатором обтирають правий мигдалик, потім дужку піднебіння, язичок, ліву дужку і лівий мигдалик без контакту тампона з слизовою щік та язика [26]. Процес виділення чистої культури та процес її подальшої колонізації проводився на стандартних поживних середовищах (м'ясо–пептонний агар, м'ясо–пептонний бульйон, кров'яний агар, середовища

Ендо або Сабуро), а також спеціальних хромогенних диференційно–діагностичних середовищ CHROMID*S.aureusElite, CHROMID*VRE, CHROMID*MRSASmart, CHROMID*CARBASmart, CHROMID* ESB, CHROMID*OXA–48, CHROMID*Candida (Biomérieux). Для біохімічної ідентифікації виділених збудників використовувалися специфічні набори MIKRO–LA–TESTNEFER– Mtest24, ENTEROtest24, CANDIDAtest21, STAPHYtest24, STREPTOtest24 (ErbaLacema, CzechRepublic) [23,26].

Другим етапом проводилося дослідження на чутливість до антибіотиків виділених чистих культур мікроорганізмів. Антибіотикорезистентність визначалася методом диско–дифузійної чутливості за методикою Кірбі–Бауера. Шляхом серійних розведень клінічного матеріалу отримували розчин, його висівали для подальшого культивування на поживних середовищах. Для виявлення чутливості наявного збудника до відповідного антибактеріального препарату використовували паперові диски – носії антибіотика. Механізм даного методу полягає в дифузії препарату із депо, функцію якого виконує паперовий диск, у поживне середовище. Позитивним результатом вважали наявність затримки або пригнічення зони росту навколо диска. Виміри проводяться у міліметрах по діаметру диска, при цьому виміряна величина кількісно характеризує резистентність висіяного збудника до даного препарату антибіотикотерапії.

За вище переліченими ознаками мікроорганізм класифікують за виявленою чутливістю – як чутливі, помірно стійкі або резистентні [155].

8. Гістологічні методи дослідження. На першу добу стаціонарного лікування пацієнтам проведено зішкріб з поверхні епітелію мигдаликів зіву. Фіксацію епітеліальних тканин проводили 1,5% розчином OsO₄ (Osmium Tetroxide. SPI –CHEM USA) в 0,2 М розчині какодилату натрію (Cacodylic acid Sodium salt. Fluka) при pH 7,2 протягом 2 – 2,5 годин на холоді. Обезводнення в зростаючих концентраціях етилового спирту (50°, 70°, 90 ° і абсолютному) по 30 хв. в кожному. Проведення через пропіленоксид (Fluka). 10хв. Заливка

зразків в епоксидні смоли Ероп – 812 (Fluka) і полімеризація 24 год. В термостаті при 60°C. Зрізи готували на ультрамікротомі УМТП – 6М з допомогою алмазного ножа (DIATOM). Контрастування зрізів в 1% розчині уранілацетату та в контрастері по Рейнольдсу [194]. Переглядали зрізи з допомогою електронного трансмісійного мікроскопа TEM –100 (Україна). Фотографували з допомогою цифрової камери SONY – Н9 (Японія). Дослідження проводилося на базі міжфакультетської лабораторії експериментальних методів досліджень (електронна мікроскопія) ЛНУ імені Івана Франка.

9. Ретроспективний клініко-епідеміологічний аналіз пацієнтів з інфекційним мононуклеозом та гострими тонзилітами було проведено на основі медичних даних карт стаціонарного хворого(Форма №003).

10. Статистична обробка результатів. Для оцінки результатів використовували параметричні та непараметричні методики. Результати статистичних розрахунків для атрибутивних рядів величин з нормальним розподілом були представлені у вигляді середніх величин (М). Дані, з розподілом величин відмінним від нормального, подані у вигляді інтерквантильного розмаху - медіаною (Me) та квантилями – нижнім та верхнім квантилями (C25-C75).

Параметричні дані в обох групах статистично порівнювалися шляхом визначення визначалася t-критерія Стьюдента, та розрахунком вірогідності, де різницю показників вважали вірогідною при наявній похибці $p < 0,05$.

Оцінка непараметричних даних проводилася із розрахунку U-критерій Манна-Уїтні. за допомогою оцінки критерія χ^2 визначали вірогідність різниці серед номінальних змінних.

Розрахунок коефіцієнтів кореляції у парних кількісних рядах проводився методом Пірсона, при наявності якісних даних в парних рядах для визначення статистичної міри зв'язку та лінійних співвідношень застосовували метод Спірмена. Розрахунок чинників ризиків проводився

методом факторного аналізу. Статистична та математична обробка даних виконувалась за допомогою програми Microsoft Excel, а також пакету статистичних програм Statistica for Windows v.8.0 (StatSoft, USA).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ У ДІТЕЙ

3.1 Особливості перебігу Епштейн-Барр вірусної інфекції у дітей основної групи

Госпіталізація дітей які поступали на стаціонарне лікування до ЛОІКЛ відбувалась в середньому на $6,4 \pm 1,4$ день від появи перших симптомів хвороби у підгрупі 1 і на $5,5 \pm 0,8$ день у підгрупі 2 ($p < 0,05$). Незважаючи на різницю в терміні госпіталізації в 1 день тривалість лікування для хворих дітей серед двох порівнюваних підгруп не відрізнялась і становила в середньому $9,3 \pm 2,1$ днів для дітей підгрупи 1 та $9,7 \pm 2,9$ днів (Табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Розподіл хворих з ІМ відповідно до терміну госпіталізації та тривалості перебування у стаціонарному відділенні

Показник	Підгрупа 1 (ЕБВ інфекція n=234)		Підгрупа 2 (ЕБВ+ЦМВ коінфекція n=46)		Група порівняння (n=26)	
	М	SD	М	SD	М	SD
Госпіталізований на добу захворювання (дні)	6,4 * **	1,4	5,5 **	0,8	3,9	1,5
Тривалість перебування у стаціонарі (дні)	9,3 **	2,1	9,7 **	2,9	8,1	2,8

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2

** – $p < 0,05$ при порівнянні: основна група – група порівняння

Проте за результатами опрацьованих даних бачимо, що госпіталізація до стаціонарного відділення дітей, котрі були віднесені до групи порівняння відбувалася в середньому на $3,9 \pm 1,5$ день від початку хвороби, що є значно раніше ($p < 0,05$) порівняно із двома попередніми підгрупами – на $2,4 \pm 0,1$ дні із групою дітей з моноінфекцією, та на $1,4 \pm 0,7$ днів з групою мікст інфекційного ІМ. Тривалість лікування в умовах стаціонару для групи порівняння становила $8,1 \pm 2,8$ днів, що на $1,2 \pm 0,7$ день менше у порівнянні із підгрупою 1 та $1,5 \pm 0,2$ днів із підгрупою 2 (Табл. 3.1) При порівнянні показників у підгрупі 1 та підгрупі 2 показник тривалості перебування у стаціонарі становив $9,3 \pm 2,1$ дні в підгрупі 1 та $9,7 \pm 2,9$ днів підгрупі 2 ($p < 0,05$, при порівнянні основної групи та групи порівняння). Припускаємо, що дана різниця зумовлена нехарактерною клінічною симптоматикою та роботою первинної ланки. Згідно з анамнестичними даними 87,1% обстежуваних лікувалися попередньо вдома самостійно або з іншим клінічним діагнозом.

Чітко визначена сезонність не притаманна інфекційному моновірусу, проте при проведенні дослідження спостерігалася домінація літньо – весняного 62,8% над зимово-осіннім періодом у пацієнтів з ізольованою інфекцією ЕБВ в той час як пацієнти із мікст-інфекцією хворіли частіше навесні 43,5% та восени 23,9% (Табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Сезонний розподіл хворих з ІМ

Сезон початку захворювання	Підгрупа 1		Підгрупа 2		Група порівняння	
	(ЕБВ інфекція n=234)		(ЕБВ+ЦМВ коінфекція n=46)		(n=26)	
	абсол	у %	абсол	у %	абсол	у %
Зима	38	16,2	8	17,4	9	34,6
Весна	82	35	20	43,5	7	26,9
Літо	65	27,8	7	15,2	5	19,2
Осінь	49	20,9	11	23,9	5	19,2

Для пацієнтів групи порівняння характерною була зимово–весняна сезонність захворювання. Для захворюваності пацієнтів характерна весняно–літня сезонність серед усіх випадків захворювання. Для дітей підгрупи 1 характерний найвищий рівень захворюваності у весняному періоді – 82 випадки захворювання, що становить 35% серед даної групи. Найнижчий взимку, що відповідно становить 38 осіб, які складають 16,2 % в досліджуваній підгрупі. Захворюваність влітку була на 6,9% вищою ніж взимку і охоплювала 65 дітей, що становить 27,8% в підгрупі 1 (Табл. 3.2).

Серед пацієнтів підгрупи 2 найбільша кількість випадків також спостерігалася навесні – це 20 хворих дітей, що відповідає 43,5% від усіх випадків хвороби в підгрупі. На противагу першій підгрупі найнижчий рівень захворюваності спостерігався влітку і становив всього 15,2%. Кількість дітей, що зверталися за медичною допомогою восени дорівнювала 23,9%, що включало в себе 11 випадків хвороби в підгрупі 2, і на 6,5% перевищувало кількості хворих взимку.

На противагу основній групі показник захворюваності в групі порівняння мав найвищі рівні взимку, що становило 34,6% від усіх випадків виявлених в групі порівняння. Захворюваність навесні охоплювала 26,9% дітей. Найнижчі показники реєструвалися протягом літньо–осіннього періоду, були ідентичними і становили 38,4% від всіх виявлених випадків у групі порівняння (Табл. 3.2)

Загальний стан пацієнтів які поступали до стаціонарного відділення у 95,6% дітей підгрупи 1 і 94,9% підгрупи 2 розцінювався як середньої важкості. У пацієнтів контрольної групи даний показник становив 84,1%.

Важкий стан переважно спостерігався у хворих із групи порівняння і становив 15,4% з 26 обстежуваних, у середньо-важкому стані госпіталізовано 23 дитини (таблиця 3.3). У підгрупі 1 важкого стану дітей при поступленні визначено у 5,1 % дітей у підгрупі 2 (з мікст інфекцією) – 4,4% (Табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Розподіл хворих з ІМ відповідно до важкості перебігу

Показник	Підгрупа 1 (ЕБВ інфекція n=234)		Підгрупа 2 (ЕБВ+ЦМВ коінфекція n=46)		Група порівняння (n=26)	
	Абсол.	у %	Абсол.	у %	Абсол.	у %
Важкий	12	5,1	2	4,4	3	15,4
Середньої важкості	222	94,9	44	95,6	23	84,6

Хворі які лікувалися у стаціонарному відділенні гарячкували, температура тіла в середньому становила $38,7 \pm 0,7^{\circ}\text{C}$ в хворих підгрупи 1 і $38,7 \pm 0,7^{\circ}\text{C}$ в дітей підгрупи 2, однак найвищою була у дітей групи порівняння (в середньому $38,9 \pm 0,7^{\circ}\text{C}$ $p < 0,05$). Натомість у дітей підгрупи 1 гіпертермія утримувалась протягом $6,1 \pm 0,5$ днів, що достовірно перевищувало аналогічний показник підгрупи 2 ($4,5 \pm 0,4$ дні, $p < 0,05$) та групи контролю ($4,0 \pm 0,7$ дні, $p < 0,05$, Табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Температура тіла та тривалість гіпертермії у хворих з ІМ

Показник	Підгрупа 1 (ЕБВ інфекція n=234)		Підгрупа 2 (ЕБВ+ЦМВ коінфекція n=46)		Група порівняння (n=26)	
	М	SD	М	SD	М	SD
Температура тіла	38,7	0,7	38,7	0,7	38,9	0,7
Тривалість гіпертермії	6,1 * **	0,5	4,5	0,4	4,0	0,71

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2

** – $p < 0,05$ при порівнянні: основна група – група порівняння

Гектична гіпертермія з показниками вище 39,0°C спостерігалася у 62,6% дітей з ІМ спричиненим лише ЕБВ ($p<0,05$) у 55,0% пацієнтів з коінфекцією. Серед дітей групи порівняння даний показник дорівнював 28,6% (Табл. 3.5). Третина обстежуваних підгрупи 2 – 16 пацієнтів (35%) мали гарячку в межах 38,1–39°C. Субфебрильна температура була виявлена у 5% пацієнтів підгрупи 1 і 6,5% хворих підгрупи 2. Найнижчу частоту субфебрилітету виявлено у дітей із групи порівняння (у 7,1 %) (Табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Розподіл пацієнтів з ІМ відповідно до підвищення температури тіла

Температура тіла °C	Підгрупа 1 (ЕБВ інфекція n=234)		Підгрупа 2 (ЕБВ+ЦМВ коінфекція n=46)		Група порівняння (n=26)	
	Абсол.	у %	Абсол.	у %	Абсол.	у %
нижче 37,5°C	15	6,5	2	5,0	2	7,1
37,6–38,0°C	5	2,2* **	2	5,0 **	9	35,7
38,1–39,0°C	67	28,8	16	35,0	7	28,6
вище 39,0°C	146	62,5 *	25	55,0	7	28,6

Примітка: * – $p<0,05$ при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2

** – $p<0,05$ при порівнянні: основна група – група порівняння

Еритема, папульозні елементи висипу на шкірі спостерігалася у 49 дітей (20,5%) підгрупи 1 та дещо рідше, у 17,4% хворих підгрупи 2, однак ці відмінності не є достовірними (Табл. 3.6).

Частота висипань на шкірі у хворих з ІМ

Показник	Підгрупа 1 (ЕБВ інфекція n=234)		Підгрупа 2 (ЕБВ+ЦМВ коінфекція n=46)		Група порівняння (n=26)	
	абсол	у %	абсол	у %	абсол	у %
Висипання на шкірі	49	20,9	9	17,4	4	15,4

Висипання при інфекційному мононуклеозі це реакція імунного типу зазвичай на молекули пеніциліну, що потрапляють в організм; цей феномен може бути надійним диференційно діагностичним критерієм клінічного діагнозу. Найменша частота висипань спостерігалася серед дітей групи порівняння і була виявлена лише у 4 осіб, що становить 15,4%, що на 5,5% менше порівняно із підгрупою 1 та на 2% менше порівняно з підгрупою 2 (Табл. 3.6).

Так як основним органом мішенню для збудників мононуклеозу є лімфоїдна тканина симптоми хвороби, пов'язані її проліферацією є одними з найбільш частих і найбільш виражених. При мононуклеозі основними групами лімфатичних вузлів, які втягуються у патологічний процес є передньо – та задньошийні, підщелепні та мезентеріальні, розміри останніх вказують на ураженням гепато–лієнальної системи і виявляються за допомогою УЗД органів черевної порожнини.

У дітей першої підгрупи розміри підщелепних лімфатичних вузлів в середньому становили $1,6 \pm 0,2$ см, при мікст інфекції, очевидно через більш інтенсивне вірусне навантаження, середні розміри лімфатичних вузлів цієї групи були більшими ($1,8 \pm 0,2$ см, $p < 0,05$, Таблиця 3.7)

Таблиця 3.7

Середні показники величини лімфатичних вузлів серед хворих з ІМ

Показник	Підгрупа 1 (ЕБВ інфекція n=234)		Підгрупа 2 (ЕБВ+ЦМВ коінфекція n=46)		Група порівняння (n=26)	
	М	SD	М	SD	М	SD
Підщелепні лімфатичні вузли	1,6	0,1	1,8	0,2	1,6	0,2
Шийні лімфатичні вузли	1,6	0,2	1,7	0,1	1,5	0,2

Одним із класичних проявів ІМ є вторинний симптомокомплекс який супроводжується значним одночасним збільшенням розмірів паренхіматозних органів гепато–лієнальної системи та деструктивними змінами тканин. (Табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Середні показники зміни розмірів печінки та селезінки у хворих з ІМ

Показник	Підгрупа 1 (ЕБВ інфекція n=234)		Підгрупа 2 (ЕБВ+ЦМВ коінфекція n=46)		Група порівняння (n=26)	
	М	SD	М	SD	М	SD
Печінка	1,6* **	0,1	1,8 **	0,1	1,2	0,2
Селезінка	2,6 **	0,3	2,8**	0,3	1,5	0,2

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2

** – $p < 0,05$ при порівнянні: основна група – група порівняння

Згідно із результатами УЗД було виявлено збільшення розмірів паренхіми печінки у дітей підгрупи 1 в середньому на $1,8 \pm 0,1$ см, підгрупи 2 на $1,6 \pm 0,1$ см ($p < 0,05$ основна група – група порівняння При проведенні ехографії печінки виявлено характерні структурні зміни– ущільнення тканини

Розміри селезінки у дітей підгрупі 1 були збільшені в середньому на $2,6 \pm 0,3$ см, що достовірно ($p < 0,05$) перевищувала аналогічний показник у групі порівняння (на $1,5 \pm 0,2$ см).

У підгрупі 2 розмір селезінки на $2,8 \pm 0,3$ см перевищував значення, яке вважається нормою у здорових дітей (Табл. 3.8). Порівнюючи між собою показники в групі із моноінфекцією та мікст–інфекцією спостерігаємо більш виражену гепато– та спленомегалію пацієнтів групи 2, порівняно з хворими з підгрупи 1 та групи контролю.

Незначне збільшення печінки, яке становило менше 1,5 см спостерігалось у 39 пацієнтів (39,7%) підгрупи 1; у підгрупі 2 – у 26 осіб (33,3%) (Табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Розподіл хворих з ІМ відповідно до розмірів печінки

Збільшення розмірів печінки у см	Підгрупа 1 (ЕБВ інфекція n=234)		Підгрупа 2 (ЕБВ+ЦМВ коінфекція n=46)		Група порівняння (n=26)	
	абсол.	у %	абсол.	у %	абсол.	у %
Менше 1,5 см	93	39,7	15	33,3	26	100
1,5–2,5 см	113	48,1	24	51,1	–	–
Більше 2,5 см	28	12,2	7	15,6	–	–

Помірна гепатомегалія 1,5–2,5 см була виявлена у 51,1 % дітей підгрупи 2 і дещо рідше у хворих із підгрупи 1 (48,1%). Виразна гепатомегалія (розмір

був збільшений понад 2,5 см) спостерігалася у 28 (12,2%) хворих підгрупи 1, у групі порівняння дітей із аналогічним симптомом не було (Табл. 3.9). У всіх досліджуваних підгрупах найхарактернішими були збільшення розмірів печінки в межах 1,5–2,5 см.

Випадки спленомегалії розміром до 1 см частіше спостерігалися серед дітей підгрупи 1 – 9,7% у порівнянні із підгрупою 2 – 6,7% ($p < 0,05$). Спленомегалія із збільшенням розмірів на 1,1–2,5 см виявлялася у 36,2 % дітей групи 1 та у 42,2 % дітей групи 2. Різниця при порівнянні цих двох груп різниця була статично достовірною ($p < 0,05$) (Табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Розподіл хворих з ІМ відповідно до розмірів селезінки

Збільшення розмірів селезінки у см	Підгрупа 1 (ЕБВ інфекція n=234)		Підгрупа 2 (ЕБВ+ЦМВ коінфекція n=46)		Група порівняння (n=26)	
	абсол	у %	абсол	у %	Абсол	у %
Менше 1 см	23	9,7 *	3	6,7 *	26	100
1,1–2,5 см	85	36,2 *	19	42,2 *	0	0
2,5–3,5 см	61	26,1	8	17,8	0	0
Більше 3,5 см	66	28,0	15	33,3	0	0

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні: основна група – група порівняння

Натомість виражена спленомегалія спостерігалася серед дітей підгрупи 1 у 28% та у 33,3% дітей підгрупи 2. Помірна спленомегалія виявлена у 26,1% хворих підгрупи 2 і 17,8% дітей підгрупи 1. Серед усіх обстежуваних дітей з ІМ випадки збільшення розмірів селезінки від 1,1 до 2,5 см. було виявлено у 37% випадків.

У досліджуваних групах з моно– та мікст– інфекцією показовою різницею було обернено пропорційне співвідношення вираженої та помірної спленомегалії (Табл. 3.10). У підгрупі 2 виявлено суттєве переважання когорти дітей із вираженим збільшенням селезінки (33,3%) кількісне значення яких перевищує в 2 рази групу дітей із помірним збільшенням в межах 2,5–3,5 см (17,8%).

Серед дітей з інфекційним мононуклеозом спостерігався ряд характерних симптомів: набряк на гіпертрофія слизових оболонок мигдаликів зіву, збільшення усіх груп лімфатичних вузлів, особливо шийних та мезентеріальних, виражені налети білого та жовтого кольору на слизовій оболонці мигдаликів та язика (Табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Частота встановлення скарг та симптомів захворювання

Показник	Підгрупа 1 (ЕБВ інфекція n=234)		Підгрупа 2 (ЕБВ+ЦМВ коінфекція n=46)		Група порівняння (n=26)	
	абсол	у %	Абсол	у %	Абсол	у %
Гнусяв'їть голосу/ хропіння	201	85,9	42	91,3 *	3	11,5
Наявність нальоту на язика	211	90,2 *	44	95,6 *	17	65,4
Гіперемія слизових ротогорла	204	87,2	46	100	26	100
Набряк слизових ротогорла	204	87,2	46	100	26	100
Гіпертрофія мигдаликів зіву	204	87,2	46	100	24	92,3
Наліт на мигдаликах зіву	201	85,9	44	95,7	23	88,5

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні: основна група – група порівняння

Характерний синдром дитячого хропіння, зумовленого гіпертрофією лімфоїдної тканини внаслідок проліферації В лімфоцитів, спостерігався у 85,9% дітей підгрупи 1 та у 91,3% хворих підгрупи 2 ($p < 0,05$).

Наявність налетів на язичку являлося допоміжним симптомом для виявлення ураження органів ШКТ, особливо печінки частіше виявлялося у 211 дітей підгрупи 1 (90,2%), та 44 дітей підгрупи 2 (95,6%), порівняно з групою контролю де кількість дітей становила 17 осіб (65,4%) ($p < 0,05$).

У досліджуваній підгрупі 2 гіперемія та набряк слизових, гіпертрофія мигдаликів зіву було виявлено у всіх обстежуваних дітей. Гнусявість та хропіння дітей виявляли у 85,9% хворих підгрупи 1 та у 91,3 % хворих підгрупи 2, в той час як у групі порівняння даний симптом виявлявся лише у 65,4% хворих. Налети на мигдаликах спостерігалися практично у всіх досліджуваних – найчастіше у групі з мікст інфекцією – у 95,7%, дещо рідше у підгрупі 2 (у 85,9%) і у групі порівняння (у 88,5%).

У дітей з інфекційним мононуклеозом практично завжди підвищена частота серцевих скорочень при підвищеній температурі тіла. Нормальна вікова частота серцевих скорочень була виявлена лише у 5,1% дітей підгрупи 1 і 8,7% дітей підгрупи 2, у групі порівняння всі обстежувані мали тахікардію (Табл. 3.12).

Артеріальний тиск у 94,0% дітей групи 1 був у межах вікової норми, гіпотензія виявлена у 8,7% дітей підгрупи 2, у дітей підгрупи 1 даний показник був вдвічі меншим. Гіпертензія спостерігалася у 4,3% дітей з наявною мікст-інфекцією, а при моно-інфекції лише у 1,7% дітей.

Підвищена частота дихання була зареєстрована серед 94% дітей в підгрупі 1 та 84,8% дітей підгрупи 2. Натомість у групі порівняння кількість дітей з тахіпноє незначно перевищувала кількість дітей з нормальною частотою (53,9% і 46,1%) (Табл. 3.12).

**Розподіл хворих з ІМ відповідно до основних життєвих показників
ЧСС, АТ, ЧД**

Показник	Підгрупа 1 (ЕБВ інфекція n=234)		Підгрупа 2 (ЕБВ+ЦМВ коінфекція n=46)		Група порівняння (n=26)	
	абсол	у %	абсол	у %	абсол	у %
Частота серцевих скорочень						
В межах норми	12	5,1	4	8,7	—	—
Підвищена	222	94,9	42	91,3	26	100
Знижена	0		0		—	—
Артеріальний тиск						
В межах норми	220	94,0	40	86,8	24	92,3
Підвищена	4	1,7	2	4,4	—	—
Знижена	10	4,3	4	8,8	2	7,7
Частота дихання						
В межах норми	14	6,0	7	15,1	14	53,9
Підвищена	220	94,0	39	84,9	12	46,1
Знижена	—	—	—	—	—	—

При аналізі результатів основних лабораторних досліджень, з'ясовано, що медіана рівня гемоглобіну у дітей з ІМ до 5 років на початку лікування в підгрупі 1 становила 119,2 [117,4–120,9] г/л, що було нижчим на 3,77 г/л порівняно із аналогічним показником підгрупи 2 (122,9 [118,02–127,9] г/л, $p < 0,05$) та на 6,1 г/л меншим ніж у групі порівняння 125,3 [119,7–130,9] г/л. (Табл. 3.13).

**Показники загального аналізу крові при госпіталізації
у дітей віком 1-5 років**

Показник	Підгрупа 1 (ЕБВ інфекція n=137)			Підгрупа 2 (ЕБВ+ЦМВ коінфекція n=31)			Група порівняння (n=15)		
	М	+95 % CI	– 95% CI	М	+95 % CI	– 95% CI	М	+95 % CI	– 95% CI
Гемоглобін (г/л)	119,1 **	117,4	120, 9	122,9 **	118,0	127, 9	125, 3	119,7	130, 9
Лейкоцити ($\times 10^9$ /л)	14,1 *	13,1	15,1	15,5 **	13,8	17,2	13,8	10,6	17,0
Еозинофіли (%)	1,0 * **	0,6	1,5	0,5 **	0,04	0,9	2,0	0,6	4,6
Паличкоядер і (%)	9,6* **	8,4	10,7	11,8* *	9,5	14,1	7,3	4,5	10,2
Сегментоядер ні (%)	28,8 * **	26,3	31,3	24,1* *	20,2	28,0	33,5	25,7	41,2
Лімфоцити (%)	46,4 * **	43,7	49,1	50,6 **	46,1	55,2	44,4	35,6	53,3
Моноцити (%)	7,5 **	6,9	8,1	7,0	5,6	8,4	8,6	5,3	11,8
ШОЕ (мм/год)	17,9 * **	15,7	20,3	16,8 **	12,9	20,6	14,3	8,7	19,9
Атипові моно- нуклеари (%)	10,8 * **	8,5	13,2	8,4**	4,3	12,4	0,5	0,1	1,1
Тромбоцити	230,7 * **	185,9	275, 6	262,9 **	186,8	338, 9	355, 8	84,9	796, 4

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2

** – $p < 0,05$ при порівнянні: основна група – група порівняння

У динаміці лікування на 5 день показники гемоглобіну у підгрупі 1 становили 119,7 [117,2–122,2] г/л та у підгрупі 2 (119,9 [116,6–123,3] г/л. при порівнянні відрізняються на 0,2 г/л ($p < 0,05$). Проте у групі порівняння даний показник не мав статистичної достовірності, хоч був суттєво вищим і становив 123,9 [119,2–128,7] г/л.

Порівнюючи показники гемоглобіну у дітей підгрупи 1 в динаміці бачимо, що приріст показника становив 0,5 г/л в той час як у пацієнтів підгрупи 2 цей показник знизився на 3,0 г/л порівняно із показником при поступленні (Табл. 3.14).

Медіана загальної кількості лейкоцитів у підгрупі 1 становила 14,1 [13,1–15,1] $\times 10^9$ /л і була нижчою на 2,35 $\times 10^9$ /л, ніж у підгрупі 2 (15,5 [13,8–17,2] $\times 10^9$ /л ($p < 0,05$), але водночас незначно перевищувала аналогічний показник у дітей групи порівняння.

В динаміці лікування медіана загальної кількості лейкоцитів у дітей знизилася. При порівнянні показники підгрупи 1 12,5 [11,5–13,4] $\times 10^9$ /л на 0,6 $\times 10^9$ /л були нижчими підгрупи 2 до 13,1 [11,2–14,9] $\times 10^9$ /л ($p < 0,05$). У групі порівняння в динаміці хвороби ми спостерігали швидку нормалізацію загальної кількості лейкоцитів, медіана якої досягла значення 9,9 [7,2–12,6] $\times 10^9$ /л.

Рівень еозинофілів серед дітей підгрупи 1 становив 1,0 [0,6–1,5] % і при порівнянні із показником у дітей підгрупи 2 – 0,46 [0,04–0,96] % перевищував аналогічний на 0,6% ($p < 0,05$). Серед дітей у групі порівняння на початку лікування показник відповідав значенню 2 [0,6–4,6] %, що перевищує показник у підгрупі 1 на 0,8% ($p < 0,05$). та на 1,5% у підгрупі 2.

В динаміці лікування показник кількості еозинофілів у периферичній крові дітей з ІМ збільшився і для дітей підгрупи 1 становив 1,8 [1,4–2,3] %, що на 0,82% є вище попереднього значення. Для підгрупи 2 медіана показника становила 1,9 [0,9–2,8] % із приростом на 1,4% від попереднього значення.

При порівнянні між собою показників у дітей з ІМ в динаміці бачимо, значення показника у підгрупі 2 незначно перевищувало значення у підгрупі 1 на 0,2%. У групі порівняння показник рівня еозинофілів порівняно з початковим знизився на 0,3 % і дорівнював 1,7 [0,4–2,9%] (Табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Показники загального аналізу крові в динаміці у дітей віком 1-5 років

Показник	Підгрупа 1 (ЕБВ інфекція n=137)			Підгрупа 2 (ЕБВ+ЦМВ коінфекція n=31)			Група порівняння (n=15)		
	М	+95% СІ	–95% СІ	М	+95% СІ	–95% СІ	М	+95% СІ	–95% СІ
Гемоглобін (г/л)	119, 7 **	117,2	122,2	119,9 **	116,6	123,3	123,9	119,2	128,7
Лейкоцити ($\times 10^9$ /л)	12,5 **	11,5	13,4	13,1 **	11,2	14,9	9,9	7,2	12,6
Еозинофіли (%)	1,9	1,4	2,3	1,9	0,9	2,8	1,7	0,4	2,9
Паличкоядерні (%)	6,4	5,1	7,7	5,6**	4,3	6,9	6,4	4,6	8,2
Сегментоядерні (%)	25,6	23,2	27,9	22,6* *	19,7	25,5	32,0	23,6	40,4
Лімфоцити (%)	52,7	49,8	55,5	55,7	52,3	59,1	47,3	36,3	58,3
Моноцити (%)	9,1	7,8	10,3	8,4	7,4	9,4	7,4	5,6	9,3
ШОЕ (мм/год)	15,7 **	13,7	17,7	14,2 **	10,9	17,4	12,8	8,5	17,0
Атипові моно- нуклеари (%)	7,9	5,7	10,1	7,1	4,3	9,9	0	–	–

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2

** – $p < 0,05$ при порівнянні: основна група – група порівняння

Середня кількість паличкоядерних нейтрофілів в крові дітей у підгрупі 2 становила 11,8 [9,5–4,1] %. і при порівнянні із показником у підгрупі 1 – 9,6 [8,4–10,7] % перевищувала його на 2,3% ($p<0,05$).

Медіана показника кількості паличкоядерних нейтрофілів у дітей з ІМ підгрупи 1 перевищувала значення аналогічного у групі порівняння на 2,3% ($p<0,05$), де показник на початку лікування був найнижчим і становив 7,3 [4,5–10,2] % (Табл. 3.13).

В динаміці лікування спостерігалось зниження показника кількості паличкоядерних нейтрофілів у всіх підгрупах. Значення показника у підгрупі 1 – 6,4 [5,1–7,7] %. при порівнянні з показником у підгрупі 2 – 5,6 [4,3–6,91] %. перевищує значення останнього на 0,8% ($p<0,05$).

В динаміці лікування найвищий показник спостерігався серед дітей групи порівняння 6,4% [4,6–8,2]. (Табл. 3.14).

Медіана показника сегментоядерних нейтрофілів була найвищою серед дітей групи порівняння і становила 33,5 [25,7–41,2]%, що перевищує показник у підгрупі 1 на 4,7% ($p<0,05$). У дітей з ІМ показник в підгрупі 1 становив 28,8 [26,3–31,3]%, що на 4,7% перевищує аналогічний у підгрупі 2 – 24,1 [20,2–28,0] %. ($p<0,05$). (Табл. 3.13).

Зниження медіани рівня сегментоядерних нейтрофілів в підгрупі 2 на 0,1 % до рівня 22,59 [19,7–25,5] % та суттєве зниження рівня сегментоядерних клітин було виявлено у групі дітей підгрупи 1 (на 3,3%) – 25,6 [23,2–27,9] %. При порівнянні медіани показників у дітей з ІМ виявлено статистично достовірне перевищення показника у підгрупі 1 на 2,9%.

В динаміці лікування показник в групі порівняння зменшився на 1,4% і становив 32,0 [23,6–40,4] %. (Табл. 3.14).

При поступленні до стаціонарного відділення медіана рівня лімфоцитів у периферичній крові дітей з ІМ у підгрупі 2 становила 50,62 [46,0 –55,1] %, що на 4,2% ($p<0,05$) перевищує значення показника у підгрупі 1 46,4 [43,7 –

49,1] %. Показник у підгрупі порівняння 44,4 [35,6 –53,3] %, був меншим від показника у підгрупі 1 на 1,9% ($p<0,05$).

В ході лікування спостерігалася динаміка до зростання медіани показника лімфоцитів в периферичній крові серед усіх обстежуваних дітей. Найвищий відсоток збільшення було виявлено у підгрупі 1 (на 6,3%) при рівні 52,7 [49,8–55,5] %, що на 1,2% вище ніж у підгрупі 2 (на 5,1%) при показнику 55,7 [52,2–59,1] %.

Показник підгрупи 2 був найвищим серед порівнюваних груп в динаміці і перевищував аналогічний у підгрупі 1 на 3,03%. У групі порівняння даний показник зростання був найнижчим і відповідно у два рази меншим ніж у підгрупі 1 – 2,9% (Показник в динаміці дорівнював 47,3 [36,3–58,3] %.) (Табл. 3.14).

Медіана рівня моноцитів на початку лікування була найвищою у групі порівняння і становила 8,6 [5,3–11,9] %. порівняно із підгрупою 1 – 7,5 [6,9–8,1] % різниця була вищою ($p<0,05$). Показники у підгрупі 1 на 0,5% перевищували показники та у підгрупі 2 – 7,0 [5,6–8,4] %. ($p<0,05$). (Табл. 3.13).

В процесі лікування в досліджуваних підгрупах 1 і 2 спостерігалася тенденція до зростання показника моноцитів: у підгрупі 1 на 1,55% (9,1% [7,8–10,3]), а у підгрупі 2 на 1,4% (8,4 [7,4– 9,4] %). Рівень моноцитів у підгрупі 1 вищий ніж у підгрупі 2 на 0,7%. Проте у групі порівняння спостерігалася тенденція до зниження рівня моноцитів у периферичній крові на 1,1% і в динаміці показник відповідав значенню 7,4 [5,6–9,3] %, що на 1,6% менше ніж у підгрупі 1 та на 0,9% менше ніж у підгрупі 2 (Табл. 3.14).

Медіана показника ШОЕ у підгрупі 1 становила 17,9[15,7–20,3] мм/год і була вищою при порівнянні із показником підгрупи 2 16,8 [12,9–20,6] мм/год. ($p<0,05$), та з групою порівняння 14,3 [8,7–19,9] мм/год. ($p<0,05$). (Табл. 3.13).

Медіана показника ШОЕ динаміці знизилася. Значення даного показника для групи 1 було 15,69 [13,69–17,69] мм/год і перевищувало

показник в динаміці у підгрупі 2 –14,2 [0,9–17,4] мм/год на 1,5 мм/год. ($p<0,05$).

При порівнянні показників на початку та в ході лікування можна побачити, що найвищий показник зменшення спостерігався у підгрупі 2 (на 2,6 мм/год.), у підгрупі 1 на 2,3 мм/год., а в групі порівняння 1,6 мм/год. (Табл. 3.14).

Кількість атипових мононуклеарів при поступленні у хворих групи 1 в середньому становила 10,8 [8,5–13,2] %. і при порівнянні з другою та групою порівняння перевищувала значення у підгрупі 2 – 8,4 [4,3–12,4] % на 2,5%. ($p<0,05$) а у групі порівняння (0,5 [0,1–1,1] %) на 7,4%. ($p<0,05$).

В динаміці спостерігалось зменшення даного показника у обох обстежуваних групах. На 5 день лікування кількість атипових мононуклеарів у крові хворих підгрупи 1 становила 7,9 [5,7–10,1] %, а у підгрупі 2 – 7,1 [4,3–9,9] %, що на 0,8 % менше ($p<0,05$). При порівнянні динамічних змін бачимо, що за період лікування у хворих групи 1 показник зменшився на 2,9%, у хворих групи 2 на 1,2%, що практично в 2.4 рази менше (Табл. 3.13, 3.14).

Медіана кількості тромбоцитів серед дітей до 5 років які поступили на лікування в 1 групі 230,7 [185,9–275,6] $\times 10^9$ /л була нижчою у порівнянні з показником у дітей підгрупи 2 – 262,9 [186,8–338,9] $\times 10^9$ /л та групою порівняння 355,8 [84,8–796,4] $\times 10^9$ /л ($p<0,05$).

Оцінюючи дані показників загального аналізу крові дітей з інфекційним мононуклеозом у віковій групі старше 5 років спостерігали ряд особливостей порівнюючи між собою дітей з різних груп.

Середній показник гемоглобіну на початку лікування був найвищим серед дітей групи 1 133,9 [131,7–136,1] г/л був статистично достовірним вищим при порівнянні з підгрупою 2 –128,1 [121,5 –134,8] г/л. ($p<0,05$).

Показник у групі порівняння становив 131,4 [121,9–140,9] г/л, що на 2,5 г/л менше ніж у підгрупі 1 ($p<0,05$) (Табл. 3.15).

В ході лікування в першій і другій порівняльних групах спостерігалася тенденція до зниження рівня гемоглобіну в крові.

Таблиця 3.15

**Показники загального аналізу крові на початку лікування
дітей віком 5-18 років**

Показник	Підгрупа 1 (ЕБВ інфекція n=97)			Підгрупа 2 (ЕБВ+ЦМВ коінфекція n=15)			Група порівняння (n=11)		
	М	+95% СІ	–95% СІ	М	+95% СІ	–95% СІ	М	+95% СІ	–95% СІ
Гемоглобін (г/л)	133,9 *	131,7	136,1	128,1	121,5	134,8	131,4	121,9	140,9
Лейкоцити ($\times 10^9$ /л)	12,4*	11,5	13,4	15,2* *	11,1	19,2	13,5	11,3	15,7
Еозинофіли (%)	1,5 *	1,0	2,1	0,6**	0,2	1,4	1,1	0,3	1,9
Паличкоядерні (%)	8,8*	7,8	9,9	7,2 **	5,4	8,9	17,6	5,5	29,6
Сегментоядерні (%)	28,5 **	25,2	31,8	29,2* *	24,1	34,4	51,3	34,8	67,8
Лімфоцити (%)	44,5 **	41,3	47,6	41,8* *	34,1	49,4	26,8	11,1	42,4
Моноцити (%)	7,8 **	7,1	8,6	7,3**	5,3	9,2	4,8	2,1	7,5
ШОЕ (мм/год)	13,4	11,5	15,4	14,6* *	9,6	19,6	11,4	4,4	18,3
Атипові мононуклеари (%)	13,2*	10,2	16,2	8,1	1,1	15,1	0,0	–	–
Тромбоцити	216,5 * **	175,4	257,6	204,2 **	73,8	334,6	260,4	191,1	329,7

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2

** – $p < 0,05$ при порівнянні: основна група – група порівняння

Показник у підгрупі 1 – 130,2 [127,4–133,1] г/л., перевищував аналогічний у підгрупі 2- 126,4 [119,3–133,4] г/л. ($p<0,05$), Показник зниження гемоглобіну в групі два був у 2 рази менший порівняно із групою 1 –у підгрупі 1 від початкового значення було на 3,7 г/л менше, а у підгрупі 2 на 1,8 г/л. На противагу у групі порівняння рівень гемоглобіну збільшився на 1,9г/л і становив 133,3 [131,7–134,8] г/л (Табл. 3.16).

Середній показник рівня лейкоцитів був найвищим серед дітей групи 2 – 15,2 [11,11–19,23] $\times 10^9$ /л ($p<0,05$) і був більшим на $1,7 \times 10^9$ /л від групи порівняння 13,5 [11,3–15,7] $\times 10^9$ /л.

У підгрупі 1 медіана рівня лейкоцитів була вищою на $1,07 \times 10^9$ /л від групи порівняння та на $1,2 \times 10^9$ /л вище показника групи 2 і становила 12,4[11,5–13,4] $\times 10^9$ /л. ($p<0,05$) (Табл. 3.15).

Кількість лейкоцитів у підгрупі 1 в 2 рази менша ніж у групі 2 – 10,7 [9,7–11,7] $\times 10^9$ /л. ($p<0,05$). Рівень лейкоцитів у динаміці групи 2 становив 15,2 [11,1–19,2] $\times 10^9$ /л та перевищував аналогічний показник у групі порівняння на $1,7 \times 10^9$ /л ($p<0,05$) (Табл. 3.16).

У підгрупі 1 середній рівень еозинофілів в периферичній крові дітей з інфекційним мононуклеозом становив 1,5 [1–2,1]%. ($p<0,05$) у порівнянні з підгрупою 2 перевищував у 2,6 рази показник в підгрупі 2 – 0,6 [0,2–1,4]%. В групі порівняння середній показник дорівнював 1,14 [0,31–1,97] % (Табл. 3.16).

В динаміці лікування зниження медіани показника рівня еозинофілів в крові дітей старше 5 річного віку було незначним. У підгрупі 2 він знизився до 0,6 [0,2–0,9]%, що на 0,04% менше попереднього значення. У групі порівняння до 1 [1,5–3,5] %, відповідно лише на 0,1% від попереднього значення. У підгрупі 1 зменшення показника на 0,2% в 1,5 рази перевищувало зменшення у групі порівняння і маючи статистичну достовірність відповідало значенню 1,3 [0,6–2,1] %. ($p<0,05$) (Табл. 3.17).

В порівнюваній групі середнє значення даного показника на початку лікування відповідало значенню 17,6 [5,5–29,6] %, що в 2,5 раз вище порівняно із групою 2, де показник становив 7,2 [5,4–8,9] % та в 2 рази перевищував аналогічний у підгрупі 1 із середнім рівнем паличкоядерних нейтрофілів 8,8 [7,8–9,9] %. ($p < 0,05$) (Табл. 3.15).

В ході лікування в групах із ізольованою та мікст інфекцією кількість нейтрофілів зменшувалася, проте в досліджуваній підгрупі 1 рівень зниження був у 2 рази вищим – 2,4% і становив 6,6 [5,4–7,5] %. будучи в 2,9 рази нижчим у порівнянні із показником групи порівняння. Серед дітей групи 2 показник зниження дорівнював 1,15% і відповідав значенню 6 [4,1–7,9]%. При порівнянні підгрупи 1 та 2 показник у групі 1 був на 0,6% вищим ($p < 0,05$).

Натомість серед дітей групи порівняння середній показник рівня паличкоядерних нейтрофілів мав позитивну динаміку і на 5 день лікування становив 18,7 [13,6–60,9] %, що перевищує значення показника на початку лікування на 1,1% (Табл. 3.16).

Рівень сегментоядерних нейтрофілів як і паличкоядерних в групі порівняння значно перевищував такі ж показники у дітей інших груп. При поступленні середня кількість нейтрофілів у дітей у підгрупі 1 була – 28,5 [25,2–31,8] %, в порівнянні із дітьми групи порівняння, де показник становив 51,3 [34,8–67,8] %. була нижчою ($p < 0,05$). Показник підгрупи 2 – 29,2% [24,1–34,4] був вищим показника групи 1 ($p < 0,05$) (Табл. 3.15).

В процесі лікування рівень сегментоядерних знизився в усіх обстежуваних дітей, проте у хворих групи порівнювання показник зменшився до 29 [7,8–50,2] %.

У дітей першої групи рівень сегментоядерних нейтрофілів знизився на 0,7% до рівня 27,7 [24,5–30,9] %, а в підгрупі 2 на 1,1% до 28,2 [23,07–33,2] %. (Табл. 3.16).

Показники сегментоядерних нейтрофілів в крові хворих із групи порівняння на початку лікування були більшими ніж в підгрупі 1 на 22,8%, а в

підгрупі 2 на 22,1 %, в той час як динаміці цей показник в групі порівняння перевищував показник групи 1 на 1,3%, а групи 2 на 0,9% (Табл. 3.15, 3.16).

Таблиця 3.16

Показники загального аналізу крові в динаміці дітей віком 5-18 років

Показник	Підгрупа 1 (ЕБВ інфекція n=97)			Підгрупа 2 (ЕБВ+ЦМВ коінфекція n=15)			Група порівняння (n=11)		
	М	+95% CI	−95% CI	М	+95% CI	−95% CI	М	+95% CI	−95% CI
Гемоглобін (г/л)	130,2 *	127,4	133,0	126,4 **	119,3	133,4	133,3	131,7	134,8
Лейкоцити ($\times 10^9$ /л)	10,7* **	9,7	11,7	11,5 **	7,1	15,9	12,3	5,8	18,7
Еозинофіли (%)	1,3 *	0,6	2,1	0,6	0,2	0,9	1,0	1,5	3,5
Паличкоядерні (%)	6,5**	5,4	7,5	6,0**	4,1	7,9	18,7	13,6	60,9
Сегментоядерні (%)	27,7	24,5	30,9	28,2	23,1	33,2	29,0	7,8	50,2
Лімфоцити (%)	50,9* **	47,7	54,2	55,5 *	46,8	64,3	39,0	11,3	66,7
Моноцити (%)	8,3	7,4	9,2	6,6	4,5	8,8	8,0	5,1	21,1
ШОЕ (мм/год)	12,7*	10,6	14,8	11,2**	7,9	14,3	12,0	6,2	22,8
Атипові мононуклеари (%)	9,5 *	6,4	12,6	7,5	0,4	15,3	–		

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2

** – $p < 0,05$ при порівнянні: основна група – група порівняння

На початку лікування середній рівень кількості лімфоцитів у підгрупі 1 становив 44,5 [41,3–47,6] %, що на 17,2% вище ніж у групі порівняння – 26,8 [11,1–42,4] %. У підгрупі 2 – 41,8 [34,1–49,4] %, що на 2,8% вище ніж у групі порівняння і на 2,7% менше ніж у підгрупі 1. Обидва показники мають статистичну достовірність у порівнянні з групою порівняння ($p < 0,05$) (Табл. 3.15).

В динаміці показник лімфоцитів для підгрупи 1 становив 50,9 [47,7–54,2] %. ($p < 0,05$), з приростом 6,5%, та був нижчим ніж у підгрупі 2 (з приростом на 13,8%) – 55,5 [46,8–64,3] % на 1,6% ($p < 0,05$).

Для групи порівняння приріст складав 12,3 % – зі значенням 39 [11,3–66,7] %. Зростання показника лімфоцитів в підгрупі 1 було вдвічі менше ніж у підгрупі 2 та групі порівняння. Для групи 2 кількість лімфоцитів у динаміці була на 16,5% вище порівняно із групою порівняння, а в підгрупі 1 на 11,0% (Табл. 3.16).

Рівень моноцитів при поступленні у дітей із моноінфекцією становив 7,8 [7,1–8,6] %, відповідно у групі дітей із наявною мікст інфекцією 7,3 [5,3–9,2] %. Обидва показники перевищували показник у групі порівняння на 3,1% у групи 1, та на 2,5% в підгрупі 2 ($p < 0,05$).

У групи порівняння початковий рівень моноцитів периферичної крові відповідав значенню 4,8 [2,1–7,5] % (Табл. 3.15).

В динаміці лікування відбулися різні зміни показника для кожної із досліджуваних груп. В 1 групі показник незначно виріс на 0,5%, порівняно із попереднім. В групі порівняння приріст становив аж 3,2%, що на 2,8% вище ніж у групі порівняння. В динаміці відповідно показник моноцитів для групи 1 становив 8,3 [7,4–9,2] %, а у групі порівнювання 8 [5,1–21,1] %. В підгрупі 2 показник моноцитів в динаміці був найнижчим серед усіх обстежуваних і становив 6,62 [4,5–8,8] % (Табл. 3.16).

Швидкість осідання еритроцитів найвищою була у досліджуваній підгрупі 2 – 14,6 [9,6–19,6] мм/год перевищуючи аналогічний показник в групі

порівняння на 3,2 мм/год ($p < 0,05$), який становив 11,4 [4,4–18,3] мм/год. Для груп 1 значення було – 13,4 [11,5–15,4] мм/год, що на 1,17 мм/год. менше від показника в підгрупі 2 ($p < 0,05$) (Табл. 3.15).

У першій та другій досліджуваних групах в процесі перебування хворих в стаціонарному відділенні спостерігалось зниження показника ШОЕ, причому рівень у підгрупі 1 дорівнював 12,7 [10,6–14,8] мм/год і був вищим, у порівнянні з дітьми у підгрупі 2, де ШОЕ було – 11,2 [7,9–14,3] мм/год, що на 1,5 мм/год нижче підгрупи 1. ($p < 0,05$).

Результат різниці початкових показників ШОЕ та в динаміці у підгрупі 1 на 2,7 мм/год перевищував відповідний у підгрупі 2. Незначний приріст показника на 0,6 мм/год спостерігався у групі порівняння і дорівнював 12 [6,2–22,8] мм/год. Показник ШОЕ у підгрупі 2 становив 11,2 [7,9 –14,3] мм/год ($p < 0,05$) (Табл. 3.16).

В периферичній крові хворих із моноінфекцією середня кількість атипових мононуклеарів становила 13,2 [10,2–16,2] % і була статистично достовірно вищою в 1,6 рази ніж в підгрупі 2– 8,1 [1,1–15,1] %. В процесі лікування показник знизився у дітей обох обстежуваних груп. Показник для групи 1 в динаміці дорівнював 9,5 [6,4–12,6] %. і був статистично достовірно вищим у порівнянні із показником підгрупи 2. 7,5 [0,4–15,3] %. ($p < 0,05$), Зниження показника в динаміці для підгрупи 2 була меншим на 0,64%. У дітей групи порівняння атипових мононуклеарів в крові виявлено не було (Табл. 3.15, 3.16).

Середня кількість тромбоцитів у дітей із групи порівняння була найвищою і становила $260,4 [191,1–329,7] \times 10^9/\text{л}$, що на $43,9 \times 10^9/\text{л}$ вище ніж у 1 групі, де середній показник дорівнював $216,5 [175,4–257,6] \times 10^9/\text{л}$. ($p < 0,05$) і перевищував аналогічний у підгрупі 2 ($204,2 [73,8–334,6] \times 10^9/\text{л}$. на $204,5 \times 10^9/\text{л}$. ($p < 0,05$). Показники тромбоцитів у дітей груп 1 і 2 мають статистичну достовірність у порівнянні між собою та з групою прирівнювання (Табл. 3.15).

Лейкоцитоз при госпіталізації був виявлений 67% усіх пацієнтів, з них у 162 дітей групи 1, що становило 69,2%. У групі порівняння даний показник ідентичним, налічуючи 18 пацієнтів. Показник 2 групи на 14,9% був нижчим порівняно із групою 1 і охоплював 25 дітей (Табл. 3.17).

При спостереженні в динаміці лейкоцитоз виявлявся у 49,6% усіх хворих дітей, а його рівень в крові усіх пацієнтів знизився. Для групи 1 показник в динаміці знизився на 19,7% і становив 49,6%, що на 10,6% вище ніж показник групи порівняння в динаміці. В підгрупі 2 показник знизився на 6,5% від початкового і становив 47,8% охоплюючи 10 дітей. Рівень лейкоцитозу в групі порівняння знизився на 30,8% і дорівнював 38,5%. Бачимо, що рівень зниження в групі порівняння в 5 разів перевищує рівень зниження лейкоцитозу в групі порівняння, і в 1,5 рази перевищує рівень зниження в підгрупі 1. Показник рівня лейкоцитозу у групі порівняння на 11,1% був нижчим ніж у групі дітей з моноінфекцією (Табл. 3.17).

При госпіталізації до стаціонару лімфоцитоз був виявлений у 43,3% усіх обстежуваних, з них 94 дитини з 1 підгрупи – 40,2%, та 28 дітей групи 2 – 60,9%. Лімфоцитоз спостерігався вдвічі частіше у підгрупі 2 та на 9,4% частіше серед дітей групи 1 ніж у групі порівняння. Наявність лімфоцитозу на 20,7% частіше спостерігається у дітей групи 2, ніж у підгрупі 1.

У другому аналізі крові лімфоцитоз спостерігався у 32,0% всіх дітей. В динамічному спостереженні у другому аналізі крові у досліджуваних групах спостерігалася тенденція до зниження кількості пацієнтів, В підгрупі 1 показник знизився на 8,6%, а у підгрупі 2 на 19,6%, що в 2,3 рази вище. Кількість дітей у яких в динаміці був виявлений лімфоцитоз дорівнювала – 74 хворих (31,6%). У підгрупі порівняння показник знизився на 19,2% і становив 11,5% (3 дітей) (Табл. 3.17)

Моноцитоз в периферичній крові виявляли у 46,0% серед усіх дітей. Найчастіше спостерігався серед дітей досліджуваної групи 2 – у 39,1% дітей.

Таблиця 3.17

**Зміни в загальному аналізі крові у дітей із інфекційним
мононуклеозом та хворих групи порівняння**

Показник	Підгрупа 1 (ЕБВ інфекція n=234)		Підгрупа 2 (ЕБВ+ЦМВ коінфекція n=46)		Група порівняння (n=26)	
	абсол	у %	абсол	у %	абсол	у %
Лейкоцитоз						
<i>При госпіталізації</i>	162	69,2	25	54,4	18	69,2
<i>В динаміці</i>	116	49,6	22	47,8	10	38,5
Лімфоцитоз						
<i>При госпіталізації</i>	94	40,2	28	60,9	8	30,8
<i>В динаміці</i>	74	31,6	19	41,3	3	11,5
Моноцитоз						
<i>При госпіталізації</i>	91	38,9	18	39,1	9	34,6
<i>В динаміці</i>	111	47,4	21	45,7	6	23,1
Атипові мононуклеари						
<i>При госпіталізації</i>	220	94,0	43	93,5	—	—
<i>В динаміці</i>	172	73,5	43	93,5	—	—
Атипові мононуклеари >10%						
<i>При госпіталізації</i>	116	49,6	39	84,8		
<i>В динаміці</i>	86	36,8	12	26,1		
Тромбоцитопенія						
<i>При госпіталізації</i>	50	21,4	9	19,6		
Підвищення ШОЕ						
<i>При госпіталізації</i>	87	37,2	22	47,8	14	53,9
<i>В динаміці</i>	89	38,0	17	36,9	4	15,4

У другому аналізі крові лімфоцитоз спостерігався у 32,0% всіх дітей. В динамічному спостереженні у другому аналізі крові у досліджуваних групах спостерігалася тенденція до зниження кількості пацієнтів.

У другому аналізі крові лімфоцитоз спостерігався у 32,0% всіх дітей. В динамічному спостереженні у другому аналізі крові у досліджуваних групах

спостерігалася тенденція до зниження кількості пацієнтів, В підгрупі 1 показник знизився на 8,6%, а у підгрупі 2 на 19,6%, що в 2,3 рази вище.

Кількість дітей у яких в динаміці був виявлений лімфоцитоз дорівнювала – 74 хворих (31,6%). У підгрупі порівняння показник знизився на 19,2 і становив 11,5% (3 дітей) (Табл. 3.17).

Моноцитоз в периферичній крові виявляли у 46,0% серед усіх дітей. Найчастіше спостерігався серед дітей досліджуваної групи 2 – у 39,1% дітей. У першій досліджуваній підгрупі виявлявся у 38,9% хворих, що на 4,3% менше ніж у групі порівняння, де даний показник відповідав значенню 34,6%.

В процесі лікування у групі порівняння показник знизився на 11,5% і дорівнював 23,1%. На противагу у підгрупі 1 даний показник піднявся на 8,6% до рівня 47,4% (111 дітей), а у підгрупі 2 на 6,5% – до показника 45,7%. Збільшення показника групи 1 в 1,3 вище ніж у підгрупі 2 (Табл. 3.17)

У 72,3% усіх обстежуваних пацієнтів в загальному аналізі крові наявність атипових мононуклеарів. У підгрупі 2 наявність спостерігалася у 93,48% дітей, що на 85,8% вище ніж у групі порівняння, де показник дорівнював 7,7%. У підгрупі 1 показник становить 94,0 і охоплює 220 дітей. В динаміці показник наявності атипових нейтрофілів була виявлена у 14,3%. Для групи 2 не змінився, а у підгрупі 1 73,5% що включає 172 дитини. У групі порівняння атипові мононуклеари в динамічному обстеженні не спостерігалися.

Атипові мононуклеари в кількості більше ніж 10% виявлялися у 51,7% дітей. У підгрупі 2 даний показник був 1,7 разів вищим ніж у підгрупі 1 і становив 84,8% (39 дітей). Відповідно у групі кількість дітей на рівнем АМ більше 10% дорівнювала 49,5%. У групі порівняння формених елементів у такій кількості виявлено не було (Табл. 3.17)

При динамічному спостереженні кількість дітей із даним показником у суттєво знизилася – 32,7%. У підгрупі 2 кількість дітей зменшилася на 58,7% і становила 12 дітей (26,1%). У підгрупі 1 показник зниження був у 4,6 разів

меншим – 12,8%, тобто 86 дітей які становлять 36,8%. Кількість дітей із показником АМ більше 10% у підгрупі 1 була на 10,7% більшою у порівнянні з групою 2 (Табл. 3.17).

Тромбоцитопенія була виявлена у 19,7% усіх обстежуваних. Для групи 1 показник становив 21,8% і включав 50 дітей, а для групи 2 – 9 дітей, що становлять 19,57% (Табл.3.17).

Підвищення ШОЕ на момент госпіталізації було виявлено у 41% дітей. Найчастіше підвищення даного показника спостерігалось серед дітей групи порівняння – 14 дітей, що становить 53,9% і на 16,7% більше ніж у підгрупі 1, де підвищення показника виявляли у 37,18%. У досліджуваній підгрупі 2 було 47,8% дітей із підвищеним показником ШОЕ.

В динаміці кількість хворих з підвищеним показником ШОЕ становила 36,7%. У підгрупі 1 зроста на 0,9%, в той час як аналогічний показник в підгрупі 2 знизився на 10,9% і становив 36,9% дітей. У групі порівняння кількість дітей суттєво знизилася на 38,47% до кількості 15,4% (4 дитини) (Табл. 3.17)

Середній показник рівня білірубіну в підгрупі 1 будучи найвищим мав статистичну достовірність відносно обох порівнюваних груп і становив 20,1 [16,4–23,8] мкмоль/л ($p < 0,05$), перевищуючи показник серед дітей групи порівняння (16,6 [4,8–28,4] мкмоль/л) на 3,5 мкмоль/л. У підгрупі 2 даний показник був нижчим на 4,3 мкмоль/л ніж у підгрупі 1 і становив 15,8 [14,2–17,5] мкмоль/л

Найвищий показник прямого білірубіну був виявлений у дітей групи 1 – 7,5 [4,9–9,9] мкмоль/л і перевищував на 2,5 мкмоль/л показник групи порівняння який дорівнював 4,7 [1,2–10,6] мкмоль/л. Показник у підгрупі 2 на 1,8 мкмоль/л був меншим від групи 1 і на 0,9 мкмоль/л від групи порівняння 5,6 [3,7–7,6] мкмоль/л. Показники прямого білірубіну у порівнянні із показником групи порівняння мали статистичну достовірність ($p < 0,05$) (Табл. 3.18).

**Результати визначення печінкових проб серед дітей
із інфекційним мононуклеозом**

Показник	Підгрупа 1 (ЕБВ інфекція n=234)			Підгрупа 2 (ЕБВ+ЦМВ коінфекція n=46)			Група порівняння (n=26)		
	М	+95% СІ	– 95% СІ	М	+95% СІ	– 95% СІ	М	+95% СІ	– 95% СІ
Білірубін мкмоль/л	20,1 * **	16,4	23,8	15,8	14,2	17,5	16,6	4,8	28,4
Білірубін прямий мкмоль/л	7,5 * **	4,9	9,9	5,6 **	3,7	7,6	4,7	1,2	10,6
Білірубін непрямий мкмоль/л	11,9	10,8	13,2	11,03	10,3	11,8	11,9	5,9	17,8
АЛТ, Од/л	55,4 * **	37,1	73,7	33,3 **	14,2	52,4	19,7	4,3	23,7
Тимолова проба, Од	6,7 * **	5,9	7,5	5,8 *	4,4	7,18	4,5	4,3	13,3

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2

** – $p < 0,05$ при порівнянні: основна група – група порівняння

Рівень непрямого білірубіну у всіх досліджуваних групах відрізнявся незначно і становив 11,9 [10,8–13,2] мкмоль/л для першої і для другої 11,0 [10,3–11,8] мкмоль/л з різницею в 0,9 мкмоль/л. Показник групи порівняння становив 11,9 [5,9–17,8] мкмоль/л і був меншим від показника групи 2 на 0,8

мкмоль/л і всього на 0,1 мкмоль/л від рівня непрямого білірубіну в підгрупі 1 (Табл. 3.18).

Рівень аланінамінотрансферази був статистично достовірним і суттєво відрізнявся у дітей групи 1 – 55,4 [37,1 – 3,7] Од/л ($p < 0,05$), значно перевищував аналогічний показник у дітей із групи порівняння (19,7 [4,3 – 23,7] Од/л) на 35,7 Од/л.

В підгрупі 2 показник АЛТ становив 33,3 [14,2 – 52,4] Од/л ($p < 0,05$) в 1,6 рази був меншим ніж у підгрупі 1, та 1,7 рази вище ніж у групі порівняння (Табл. 3.18).

Тимолова проба для дітей групи 1 відповідала значенню 6,7 [5,9–7,5] Од і в 1,5 рази перевищувало показник групі порівняння – 4,5 [4,3–13,3] Од. У підгрупі 2 цей показник становив 5,8 [4,38–7,2] Од перевищував аналогічний у групі порівняння в 1,3 рази, і був нижчим від групи 1 на 0,9 Од (Табл. 3.18).

Підвищений рівень білірубіну спостерігався у 13,3% обстежуваних підгрупи 1, що становило 31 дитину. В підгрупі 2 даний показник був меншим на 0,2% і дорівнював 13,0%. Проте у підгрупі порівняння лише 1 дитина мала підвищений показник, що відповідало значенню 3,9%. Значення в підгрупі 1 перевищувало значення в групі порівняння на 9,4%.

Підвищення рівня амінотрансфераз у дітей групи порівняння виявлено не було. У підгрупах 1 і 2 значення показника АЛТ відрізнялося на 9,9 % з переважанням у підгрупі 1, де значення показника становило 33,8%.

Найвищі показники тимолової проби були виявлені у біохімічному аналізі крові 71,7% дітей з мікст інфекцією. У дітей з ізольованою формою моновірусу даний показник відрізнявся на 14,1% і становив 57,7% (135 дітей) будучи достовірним у порівнянні з двома групами ($p < 0,05$). У дітей групи порівняння підвищені показники були виявлені лише у 2 дітей, які складали 7,7% в даній групі. Даний показник відповідно був меншим порівняно із групою 2 в 9,3 рази, а з групою 1 в 7,5 разів (Табл. 3.19).

Таблиця 3.19

**Частота виявлених змін у біохімічному аналізі крові
у дітей із інфекційним мононуклеозом
(частота виявлення підвищення рівнів білірубіну, печінкових проб)**

Показник	Підгрупа 1 (ЕБВ інфекція n=234)		Підгрупа 2 (ЕБВ+ЦМВ коінфекція n=46)		Група порівняння (n=26)	
	Абсол	У %	Абсол	У %	Абсол	У %
Білірубін	31	13,3	6	13,0	1	3,9
АЛТ	79	33,8	11	23,9	0	0,0
Тимолова проба	135	57,7 * **	33	71,7	2	7,7

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2

** – $p < 0,05$ при порівнянні: основна група – група порівняння

Висновки до розділу 3.1

Дітей підгрупи 2 було госпіталізовано на $5,4 \pm 0,8$, що на 1 день швидше у порівнянні із дітьми, проте тривалість госпіталізації у обох підгрупах була однаковою.

Практично у всіх дітей з ІМ (95,0%) загальний стан був середньої важкості. Перебіг захворювання супроводжувався гіпертермічним синдромом, який був тривалішим у пацієнтів підгрупи 1 – 6,1 днів, лімфаденопатією, гепато та спленомегалією. Гнусявість голосу, наявність налетів на язичку, набряк та гіпертрофія мигдаликів частіше спостерігалися серед пацієнтів підгрупи 2.

Лейкоцитоз у периферичній крові при госпіталізації спостерігався у 69,2% пацієнтів підгрупи 1 і перевищував показник у хворих підгрупи 2. Відповідно лімфоцитоз частіше виявляли у дітей підгрупи 2 у 60,9% при госпіталізації та 41,3% в динаміці захворювання.

Частота виявлення атипових мононуклеарів при поступленні була практично однаковою у обох підгрупах і становила 94,0%, проте при повторному аналізі кількість АМ знизилася у 73,5% дітей підгрупи 1, в той час як у підгрупі 2 показник залишився незмінним. Проте при порівнянні показників крові, де кількість виявлених атипових мононуклеарів перевищувала 10,0% частота виявлення у пацієнтів підгрупи 2 була практично вдвічі вищою – 85,0%. В динаміці лікування АМ частіше виявлялися у пацієнтів підгрупи 1.

Цитолітичний синдром з підвищенням рівня АЛТ частіше виявляли у 33,7% дітей підгрупи 1, в той час як мезенхімально - запальний синдром у вигляді підвищення рівня тимолової проби було виявлено у 71,7% дітей підгрупи 2. Холестатичний синдром (підвищення рівня білірубін спостерігався у 13,0% дітей обох підгруп.

3.2 Характеристика мікробіоценозу мигдаликів у дітей з інфекційним мононуклеозом.

Індивідуальність мікробіоти (мікробіому) ротової порожнини кожної людини визначається складом популяцій мікроорганізмів у відповідних асоціаціях, які колонізують слизову оболонку і формуючи екосистеми. Різноманіття та співтовариство даних мікроорганізмів, утворюючи біотоп, розташовується на різних поверхнях ротової порожнини у вигляді біоплівки. Слизова оболонка рота і ротоглотки для ряду мікробних патогенів є вхідними воротами, що визначає її важливість як основного захисного бар'єра. Особливістю мікробіому ротової порожнини і ротоглотки є здатність бактерій специфічними механізмами пристосовуватися до чинників зовнішнього середовища та впливати на організм господаря.

Стрептокок групи ентерококу був виявлений у 135 обстежуваних дітей, що становило 57,7 [3,6±0,5]%, та у 23 дітей групи 2– 50 [3,5±1,1] % (Табл. 3.20).

Таблиця 3.20

**Видовий склад мікробіому ротової порожнини у пацієнтів з
інфекційним мононуклеозом**

Мікро- організми	Підгрупа I (ЕБВ), n=234			Підгрупа II (ЕБВ+ЦМВ), n=46			Група порівняння, n=26		
	Кількість дітей		Концент рація збудника lgКУО/м л (M±m)	Кількість дітей		Концентр ація збудника lgКУО/м л M±m	Кількість дітей		Концентр ація збудника lgКУО/м л (M±m)
	Абс ·	%		Абс ·	%		Абс. ·	%	
<i>Enterococcus spp.</i>	135	57,7	3,6±0,5	23	50,0	3,5±1,1	16	61,5	3,6±1,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	77	32,9	4,9±0,6	19	41,3	4,4±1,9	10	38,5	4,0±1,8
<i>Streptococcus pyogenes</i>	53	22,6	2,4±1,0	5	10,9	3,0± 0,9	4	15,4	3,5±6,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	78	33,3	4,3±0,8	4	8,7	4,0± 0,7	11	42,3	4,7±2,8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	24	10,3	3,5±0,7	5	10,9	3,5± 0,8	12	46,1	3,8±0,2
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	1,7	2,9±1,4	0	0	0	0	0	0
<i>Klebsiella mobilis</i>	16	6,8	2,8±0,4	0	0	0	0	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	6,4	3,8±0,9	0	0	0	0	0	0
<i>Escherichia coli</i>	8	3,4	1,0±0,2	0	0	0	2	13,3	1,0±0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	2,1	2,4±0,3	0	0	0	0	0	0
<i>Candida albicans</i>	0	0	0	0	0	0	7	26,9	2,3±0,8

У групі порівняння частота виявлення ентерококу була вищою і становила 61,5 [3,6±1,0] %. Кількісний рівень ентерококів хворих та дітей

групи порівняння практично не відрізнялися. Наявність *Streptococcus pyogenes*, який вважають домінуючим патогеном бактерійних фарингітів, спостерігалася у 22,6 [2,4 ± 1,0] %. дітей групи 1, в той час, як при ко-інфекції його виділити не вдалося. У дітей групи порівняння *S. pyogenes* виявлено у 15,4 [3,5 ± 6,4] %, що відповідає відсотку висівання бактерії від здорових дітей.

Streptococcus pneumoniae висівався у 77 випадках серед дітей 1 групи, що відповідає 32,9%, що є дещо нижчим показником в порівнянні з частотою висівання бактерії від пацієнтів підгрупи 2 (41,3%) та дітей групи порівняння. Проте кількісні рівні збудника при ІМ були вищими – 4,9 ± 0,7 – проти 4,4 ± 1,9 та 4,0 ± 1,8 (lg КУО/мл) відповідно від дітей з мікст-інфекцією та групи порівняння.

Основним чинником гнійно-запальних процесів вважають *Staphylococcus aureus*, рівні висівання якого від дітей з ІМ були дещо вищими за відповідний відсоток виявлення бактерії у дітей групи порівняння (33,3% проти 42,3%).

Епідермальний стафілокок на відміну від результатів обстеження дітей групи порівняння висівався при ІМ втричі рідше (10,2%). У пацієнтів з мікст-інфекцією золотистий і епідермальний стафілокок виявлено лише у декількох дітей, що становило відповідно 8,7% і 10,9% висівання. Гемофільну паличку виявлено лише у 4-х дітей підгрупи 1. (Табл. 3.20).

Ентеробактерії не є симбіонтами ротоглотки і ротової порожнини, висіваються спорадично і є свідченням дисбіотичних змін. *Escherichia coli* виявлено по 2 випадки у підгрупі 1 та у підгрупі порівняння, що становило відповідно – 3,5% і 13,3%. При мікст-інфекції кишкова паличка не виявлялася. Також було виявлено ряд мікроорганізмів, які висівалися зі слизу ротоглотки лише у дітей з ізольованою моноінфекцією. Це стосувалося бактерій роду *Klebsiella* – від 16 хворих висіано *K. mobilis* (6,8% та від 15 пацієнтів *K. pneumoniae* (6,4%), *Haemophilus influenzae* (1,8%), *Pseudomonas aeruginosa* (2,1%).

В процесі проведення дослідження фіксувалася для кожного пацієнта індивідуально кількість видів мікроорганізмів, що характеризуються більш високим рівнем вірулентності і можуть бути причиною ускладнень, в тому числі у віддалені терміни після гострого періоду хвороби. (Табл. 3.21).

Таблиця 3.21

Кількісні характеристики виділених із зіву збудників

Показник	Підгрупа 1 ЕБВ інфекція		Підгрупа 2 ЕБВ+ЦМВ коінфекція		Група порівня ння	
	Абсол	у %	абсол	у %	абсол	у %
Кількість виділених збудників у одного пацієнта	2,03	4,3	1,66	20,8	2,33	16,6
Ступінь росту домінуючих видів КУО 10*	4,8	10,2	4,4	55	5,3	37,9
Частота виділення високопатогенних мікроорганізмів	33	70,2	5	62,5	7	50
Частота виділення малопатогенних і непатогенних мікроорганізмів	14	29,8	3	37,5	7	50

До таких мікроорганізмів можуть бути віднесені *S. pyogenes*, *S.pneumoniae*, *S.aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* (2,1%). При цьому абсолютне число бактерій для пацієнтів з ізольованою моноінфекцією становило 2,3, при ступені росту домінуючих колонієутворювальних організмів 104,8. При цьому частота виділення високопатогенних мікроорганізмів 33, що в 2,4 рази вище за показник виділення малопатогенних мікроорганізмів для даної групи – 14 У підгрупі 2

у одного пацієнта кількість виділених збудників в середньому становила 1,66 із ступенем росту домінуючих видів КУО 4,4.

Порівнюючи між групами частоту виділення високопатогенних мікроорганізмів бачимо, що у підгрупі 2 вони виділялися рідше у 62,5%, що на 7,7% нижче ніж у підгрупі 1 та на 12,5% вище показника групи порівняння. Проте показник частоти виділення малопатогенних мікроорганізмів був вищим у підгрупі 2 і становив 37%, що на 7,7% вище підгрупи 1 (Табл. 3.21).

У групі порівняння середня кількість виділених збудників становила 2,33 при ступені росту 5,3. Частота виділення високо та малопатогенних мікроорганізмів була рівнозначно розподілена серед пацієнтів.

Для більш глибокого розуміння порушень мікробіоти ротової порожнини при інфекційному мононуклеозі досліджували вміст летких жирних кислот у слині. Кількість та співвідношення даних сполук змінюються при дисбалансі мікробіоти, порушеннях метаболізму ротової порожнини, що має прямопропорційну кореляцію із перебігом та клінічною картиною захворювання. За рахунок гомеостазу формується стійкий місцевий імунітет, що попереджує утворення біоплівки патогенними бактеріями (Табл. 3.21).

Продуктування масляної кислоти здійснюється виключно представниками анаеробної флори: бактеріями роду *Clostridium*, *Fusobacterium* в той час як масляна кислота продукується представниками аеробів : коменсаль бактерій роду *Escherichia coli*, *Streptococcus*, *Stafilococcus* продукують оцтову кислоту [156].

Власне наявність КЛЖК, як результату життєдіяльності мікробіому в ротовій порожнині є основним саморегулятором співвідношення її мікроекології та місцевих метаболічних процесів. Проте надмірна концентрація даних сполук порушує місцевий захист слизових оболонок та призводить до метаболічного дисбалансу да в свою чергу сприяє розвитку дисбіозу в ротовій порожнині. ротовій рідині.

Визначення кількості та спектру КЛЖК є неінвазивним методом, що проводиться за допомогою методики газорідинної хроматографії. Виявлення певних змін, зростання показників та зміни співвідношення дають нам змогу діагностувати наявність дисбіозу та виявити рід представників патогенної мікрофлори.

Значне зростання концентрації масляної та оцтової кислот у пацієнтів із інфекційним мононуклеозом ймовірно свідчить про значні прояви дисбіозу, що зумовлені в основному представниками аеробної флори, при цьому спостерігаємо підвищення показників концентрації пропіонової та капронової кислот, як маркера запального процесу викликаного анаеробними патогенами у пацієнтів із наявною коінфекцією вірусів ЕБВ та ЦМВ.

Таблиця 3.22

**Концентрація коротколанцюгових летких жирних кислот (у мг/г)
у пацієнтів з інфекційним мононуклеозом**

КЛЖК	Підгрупа 1 (ЕБВ інфекція)		Підгрупа 2 (ЕБВ+ЦМВ коінфекція)	
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃
Оцтова	0,36	0,24-0,41	0,41	0,32-0,58
Пропіонова	0,12	0,099-0,143	0,19	0,099-0,143
Масляна	0,06	0,02-0,10	0,33	0,22-0,42
Капронова	0,002	0,0016-0,0023	0,028	0,0019-0,0031

Порівнюючи результати досліджень визначення рівнів імуноглобулінів класу М до ЕБВ та ЦМВ у пацієнтів основної групи, залежно від патогенності виділених з посіву зіву мікроорганізмів ми встановили статистично достовірну різницю у порівнянні між собою двох досліджуваних підгруп.

У пацієнтів підгрупи 1 із наявними високопатогенними мікроорганізмами в мікрофлорі ротової порожнини медіана рівнів IgM ЕБВ становила 6,81 [3,0 – 10,8]. і перевищувала аналогічний показник у підгрупі 2 (5,3 [1,5–6,9]. ($p < 0,05$). Відповідно вміст у крові IgM ЦМВ становив 0,1 [0,0– 0,2]. ($p < 0,05$), що в 49,4 рази вище від аналогічного показника підгрупи 1. (Табл. 3.23).

У пацієнтів із виявленими малопатогенними та непатогенними мікроорганізмами титри антитіл були нижчі. Статистично достовірним є значення показника IgM ЕБВ в підгрупі 1, де показник титру антитіл становить 5,2 [2,2–7,7]. у порівнянні з підгрупою 2 і перевищує останнє на 0,82.

Таблиця 3.23

Рівень імуноглобулінів (у ОД/мл) до ЕБВ та ЦМВ у пацієнтів з наявністю високо- та малопатогенних мікроорганізмів у крові

Показник	Підгрупа 1 (ЕБВ інфекція)		Підгрупа 2 (ЕБВ+ЦМВ коінфекція)	
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃
Виявлено високопатогенні мікроорганізми				
IgM ЕБВ	6,8*	3,0 – 10,8	5,3	1,5–6,9
IgM ЦМВ	0,1*	0,0 – 0,2	3,9	1,0 – 4,5
Виявлено малопатогенні і непатогенні мікроорганізми				
IgM ЕБВ	5,2*	2,2 – 7,7	4,4	0,7–5,2
IgM ЦМВ	0	–	3,3	0,2–5,3

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2

Титр антитіл Ig М ЦМВ виявляється лише в підгрупі 2, де значення становить 3,3 [0,2–5,3]. і перевищує аналогічне значення у підгрупі 2 з наявністю високопатогенних організмів на 0,7 Од/мл.

До одних із ключових ланок місцевого, орофарингеального імунітету відносять секреторний імуноглобулін sIgA [228]. Завдяки циркуляції в орофарингеальному секреті відбувається постійний контакт слизових оболонок із даною сполукою, за забезпечує постійний захист ротової порожнини як вхідних воріт для більшості інфекційних агентів. Секреторний імуноглобулін А це білковий димер, що відноситься до класу антитіл із s-компонентом, наявність якого забезпечує стійкість молекули до ферментативного протеолізу [215]. чим визначається його особливості, як медіатора нейтралізації бактерійних та вірусів агентів [326].

У дітей підгрупи 1 виявлено вищі рівні секреторного імуноглобуліну А у слині (таблиця 3.24), порівняно з хворими підгрупи 2 (у яких причиною хвороби була коінфекція вірусів ЕБВ і ЦМВ). Це спостерігалось як у дітей віком від 1 до 5 років, так і у старших дітей.

Таблиця 3.24

Рівень sIgA (г/л) в орофарингеальному секреті у дітей з ІМ та гострим тонзилітом в залежності від віку.

Вік	Секреторний імуноглобулін А в слині пацієнтів(г/л)		
	Підгрупа I (ЕБВ)	Підгрупа II (ЕБВ+ЦМВ)	Група порівняння,
1 – 5 р.	0,4±0,01* &	0,35±0,03 &	0,52±0,04
5 – 18 р.	0,3±0,1 * &	0,21±0,1 &	0,48±0,1

Примітка: достовірні відмінності * – $p < 0,05$ при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2,

& – $p < 0,05$ при порівнянні: основна група – група порівняння

Водночас у дітей різних вікових груп з ІМ вміст цього імуноглобуліну в слині був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів з гострими тонзилітами (група порівняння), так концентрація sIgA у дітей віком 1–5 років підгрупи 1 була

0,41±0,07 г/л, підгрупи 2 0,35±0,03 г/л, а у дітей групи порівняння 0,52±0,04 г/л ($p<0,01$).

Зниження синтезу sIgA може бути в наслідок продовження процесу вірусного ураження В-лімфоцитів та значного враження епітеліоцитів навіть при завершеному гострому запаленні. У порівнянні з референтними значеннями 0,5–2,5 г/л [154] отримані нами результати є значно нижчими, що може свідчити про порушення функціонування продуцентів медіаторів імунної системи та недостатню реактивність місцевого імунітету.

Лактатдегідрогеназа є важливим ферментом який утворюється шляхом анаеробного метаболічного циклу і при цьому є ключовою ознакою некротичних, апоптичних процесів чи пошкодження клітини, зумовлених порушенням цілісності плазматичної мембрани з подальшим швидким вивільненням внутрішньоклітинного ферменту в супернатант клітинної культури. Активність ЛДГ змінюється внаслідок біологічних та патологічних змін, таким чином визначення активності ЛДГ характеризує швидкість диспластичних та некротичних процесів які виникають при різних захворюваннях.

Таблиця 3.24

**Активність ЛДГ (Од/л) слини обстежуваних дітей
з ІМ та гострим тонзилітом**

	Середнє значення	+95% CI	–95% CI
Підгрупа 1	295,4	132,2	304,1
Підгрупа 2	523,1	220,0	729,6
Група порівняння	254,1	46,4	344,2

Визначення активності ЛДГ слини є неінвазивним та доступним методом для виявлення некротичних процесів. Джерелом утворення ферменту в слині є некроз та дисплазія епітеліальних клітин слизової оболонки ротової

порожнини. (Табл. 3.24) Таким чином вивчення слинного профілю дає нам уявлення про стан епітелію слизової оболонки рота у дітей.

Активність лактатдегідрогенази слини пацієнтів із ізольованою формою моноклеозу в середньому становить 295,4 [132–304] Од/л. При цьому аналогічний показник у слині пацієнтів із ІМ зумовленим міст інфекцією був у 1,7 рази вищим і становив 523,1 [220–729,6] Од/л. У групі порівняння середній показник збув незначно нижчим порівняно із підгрупою і мав значення 254,1 [46–344,4] Од/л (Табл. 3.24).

При детальному вивченні та порівнянні між собою показників активності ЛДГ у хворих дітей підгрупи 1 до дітей розділили на дві категорії– з наявною та відсутньою виявленою супутньою мікрофлорою на мигдаликах (Табл.3.25)

Таблиця 3.25

Активність ЛДГ (Од/л) в слині у дітей з ізольованою формою ІМ в залежності від наявної патогенної мікрофлори

Наявність патогенної мікрофлори	Абсол.	Середнє значення Од/л	Me	+95% CI	–95% CI
ЛДГ ВАС +	15	314,6	222,5	132	408
ЛДГ ВАС -	10	155,0	183,2	78,7	196,1

При цьому у дітей із наявними патогенами середнє значення активності ЛДГ у слині було вдвічі вище 314,6 [132–408] Од/л порівняно із дітьми без наявності патогенної флори 155,0[78,7–196,1] Од/л.

Також дітей порівнювали між собою в залежності від віку. У двох порівнюваних категоріях спостерігалася статистично достовірна кореляція між віком та активністю ЛДГ в зразках слини. У віковій категорії старше 5 років у дітей з моноінфекцією середнє значення активності ЛДГ 345,4 [177–

308,45] Од/л ($p < 0,05$), що у 1,8 разів перевищувало аналогічний показник у дітей молодше 5 річного віку 195,4 [90,2–265,5] Од/л. ($p < 0,05$).

Таблиця 3.26

Активність ЛДГ (Од/л) у дітей в залежності від віку

Підгрупа 1	Абсол.	Середнє значення Од/л	Ме	+95% СІ	–95% СІ
ЛДГ діти віком >5 років	24	345,4	195,8	177	308,5
ЛДГ діти віком <5 років	12	195,4	121,8	90,2	265,5
Кореляція активності ЛДГ – вік $r=0,33$ $p=0,018$					

Аналіз чутливості до антибіотиків виділеної із ротоглотки дітей бактерійної мікробіоти засвідчив незначні відмінності у антибіотикочутливості ізолятів мікроорганізмів пацієнтів, хворих на ІМ та дітей групи порівняння (Табл. 3.27, 3.28, 3.29) та 45% культур, виділених від дітей досліджених груп та групи порівняння.

До пеніцилінів групи амінопеніцилінів (ампіциліну та амоксициліну) за мікст-інфекції та в дітей групи порівняння відсоток чутливих штамів був ще нижчим і становив відповідно 12,5% і 37,5% у підгрупі 2 і 26% та 28,6% (група порівняння). Лише в дітей з ІМ, спричиненим вірусом ЕБ, 66,7% штамів β -гемолітичних стрептококів були чутливими до як до ампіциліну, так і до амоксициліну. Зафіксовано зниження кількості чутливих штамів за мікст-інфекції до ванкоміцину (12,5%) в порівнянні з ізолятами від пацієнтів з моноінфекцією ЕБ(50%) та групою порівняння (65%).

Характеристика чутливості до антибіотиків *S.pyogenes*
(% чутливих штамів)

Антибіотик	Підгрупа I (ЕБВ)	Підгрупа II (ЕБВ+ЦМВ)	Група порівняння
Пеніцилін	48	40	45
Ампіцилін	66,7	12,5	26
Амоксицилін	66,7	37,5	28,6
Ванкоміцин	50	12,5	65
Кліндаміцин	100	75	35
Амікацин	50	50	50
Еритроміцин	62,5	62,5	42,9
Цефотаксим	33,3	12,5	70
Цефтріаксон	66,7	12,5	68
Цефоперазон	33,3	37,5	28,6
Цефуроксим	66,7	50	80
Офлоксацин	62,5	50	42,5

На тлі абсолютної чутливості (100%) *S.pyogenes* до кліндаміцину (підгрупа I) частина ізолятів підгрупи II (25%) та більшість ізолятів (35%) від дітей групи порівняння були стійкими до вказаного антибіотика.

Характеристика чутливості до антибіотиків *S.aureus*
(% чутливих штамів)

Антибіотик	Підгрупа I (ЕБВ)	Підгрупа II (ЕБВ+ЦМВ)	Група порівняння
Пеніцилін	50	50	34
Оксацилін	100	100	100
Ампіцилін	50	62,5	50
Амоксицилін	74	76	73
Ванкоміцин	50	50	100
Кліндаміцин	50	50	100
Амікацин	20	50	68,6
Еритроміцин	62,5	50	84
Левоміцетин	20	—	—
Доксицилін		100	100
Цефотаксим	60	100	100
Цефтріаксон	50	80	67,3
Цефоперазон	50	75	80
Цефуроксим	60	62,5	80
Офлоксацин	84	80	96

Антибіотики групи аміноглікозидів не є препаратами вибору I ряду при лікуванні дітей, втім 50% стрептококів були резистентними серед ізолятів від пацієнтів усіх досліджуваних груп. Більш високим виявився відсоток

чутливих штамів стрептококів до еритроміцину – 62,5% (підгрупа 1 і II) та 42,9% (група порівняння).

Таблиця 3.29

Enterococcus Str/ Haemoliticus alpha, str.viridns

(% чутливих штамів)

Антибіотик	Підгрупа I (ЕБВ)	Підгрупа II (ЕБВ+ЦМВ)	Група порівняння
Пеніцилін	0	0	0
Оксацилін	50	40	50
Ампіцилін	12,5	15	50
Амоксицилін	25	30	60
Амікацин	30	50	10
Ванкоміцин	67,8	50	100
Кліндаміцин	25,	20	50
Еритроміцин	50	40	55
Доксицилін	25	100	100
Цефотаксим	25	25	25
Цефтріаксон	47,2	40	50
Цефоперазон	37,5	35	50
Цефуросим	45	40	40
Офлоксацин	80	80	100

На тлі відносно високого показника чутливих штамів до цефуросиму (80%) серед дітей групи порівняння зафіксовано 66,7% і 50% чутливих культур стрептокока до цефалоспору II класу – цефуросиму.

Беталактами групи цефалоспоринів III класу нерідко є препаратами вибору

при запальних процесах будь-якої локалізації в дітей, з чим пов'язане набуття ними резистентності, про що свідчить відсоток чутливих до цефотаксиму штамів в дітей, хворих на ІМ 33,3% (підгрупа I) і 12,5% (підгрупа II) на тлі невисокого показника чутливості і серед дітей групи порівняння (14,3%).

Лише частка чутливих ізолятів стрептококу від дітей I підгрупи була вищою до цефтриаксону і становила 66,7%. Близько третини усіх ізолятів незалежно від групи дослідження були чутливими до цефоперазону. Частка чутливих штамів до офлоксацину розподілилася таким чином- підгрупа I – 62,5%, підгрупа II – 50%, група порівняння – 42,5%. Золотистий стафілокок, який може у невеликій кількості висіватися з ротоглотки і від здорових дітей, у 34% виявився чутливим до бензилпеніциліну при висіванні від дітей групи порівняння та в 50% при дослідженні дітей I і II досліджуваних підгруп. Метицилінрезистентних стафілококів не було виявлено.

Ізоляти усіх досліджених дітей були чутливими до оксациліну. Натомість до ампіциліну зафіксовано розвиток резистентності у 50% штамів, виділених від дітей підгрупи I та у 62,5% дітей підгрупи II. Відсоток чутливих штамів до амоксициліну був приблизно однаковим, як при дослідженні ізолятів стафілококу групи порівняння (75%), так і підгруп I 74% та 76% у підгрупі 2. Серед дітей, хворих на ІМ, спостерігається і зниження частки до 50% виявлених чутливих штамів до ванкоміцину і кліндаміцину в порівнянні з ізолятами від дітей групи порівняння (100%). На тлі чутливості 80% серед штамів у групі порівняння частку чутливих до еритроміцину становила 62,5% у підгрупі 1 та 50% серед ізолятів стафілококу від дітей підгрупи II. Серед вказаних культур зафіксовано також зниження чутливості до амікацину, що становить 20% у підгрупі 1 та 50% у підгрупі 2 відповідно,

що є значно нижче відносно кількості чутливих штамів серед дітей групи порівняння, де є збережена чутливість на рівні 68,6%.

Відсоток чутливих до цефалоспоринів штамів *S.aureus*, виділених від дітей групи порівняння, коливався від 67,3% (для цефтриаксону) до 80% (для цефуроксиму та цефотаксиму). Натомість реєструвалося деяке зниження висівання кількості чутливих штамів від дітей з ІМ, спричиненим ЕБВ, до 50% (цефтриаксон) і 60 % (цефотаксим, цефуроксим)%.

Стафілококи, як правило, можуть мати природну резистентність до фторхінолонів, про що свідчать невисокі показники висівання чутливих штамів золотистого стафілокока, виділеного від усіх досліджених дітей.

α -гемолітичні стрептококи відносяться до нормо симбіонтів ротової порожнини, і підвищення рівня їх колонізації радше свідчить про вторинні дисбіотичні зміни у біотопах ротоглотки і ротової порожнини.

Стрептококи роду *Enterococcus* висівалися у вищому відсотку резистентних форм при дослідженні дітей І підгрупи. Так, за повної резистентності до пеніциліну лише 12,5% чутливих ізолятів до ампіциліну, 25% до амоксициліну і 67% до ванкоміцину відповідно при абсолютній чутливості до останнього вказаного глікопептиду ізолятів від дітей груп порівняння. Показник висівання чутливих штамів ентерококу, виділених від дітей підгрупи II був близьким до відповідних показників- ізолятів від дітей підгрупи I. (Табл. 3.29).

Низькими були і частки висівання чутливих штамів ентерококу і до амікацину 30% підгрупа I та 25% підгрупа II та кліндаміцину, що відповідно становило 50% у підгрупі I та 20% (підгрупа II). У підгрупі дітей з гострим тонзилітом чутливість ентерококу становила 10% до амікацину і 50% до кліндаміцину. 50% і 40% культур були чутливими до еритроміцину(підгрупа I і II відповідно).Низький відсоток чутливих до цефалоспоринів III покоління штамів ентерококу виділено як від дітей підгрупи I, так і дітей підгрупи II, що становило відповідно до цефотаксиму–25%, цефтриаксону 47,2% і

цефорперазону 37,5% (підгрупа I). та цефотаксиму – 25, цефтриаксону – 40, цефорперазону – 35% (підгрупа II). Показники ізолятів ентерококу від дітей групи порівняння відрізнялися незначно. Зафіксовано хорошу чутливість виділених штамів до препаратів групи фторхінолонів. (Табл. 3.29).

Висновки до розділу 3.2

Отже мікробіота ротоглотки при ІМ, спричиненому ВЕБ характеризується більш широким спектром грам позитивних патогенів – піогенного стрептококу, пневмококу, а також золотистого стафілококу, чому сприяє глибоке проникнення вірусної інфекції в епітеліальну тканину і пошкодження її. Лише в дітей вказаної підгрупи виявлено гемофільну паличку, а також грамнегативні палички інших таксонів – синьогнійну паличку та ентербактерії, що свідчить про зниження колонізаційної резистентності і дисбіотичні зміни.

Характерним при тонзиліті є формування бактерійно-грибкових асоціацій, про що свідчить висівання в дітей групи порівняння дріжджеподібних грибів. Так, *S.pyogenes*, ізольований від дітей з ко-інфекцією, виявляв більш високий рівень резистентності до β -лактамних антибіотиків (пеніцилінового ряду і цефалоспоринов III покоління) в порівняннях з ізолятами від дітей двох інших груп. Очікувано більш високий рівень резистентних до антибіотиків штамів виявлено серед ізолятів *Enterococcus spp.*

Тривожним є зростання частки висівання ванкоміцин резистентних ентерококів від дітей з ІМ, спричиненим як ЕБВ, так і ко-інфекцією. Біохімічними маркерами порушення мікробіоценозу є зростання концентрації масляної кислоти у пацієнтів із наявною коінфекцією вірусів ЕБВ та ЦМВ свідчить про дисбіоз, що зумовлений збільшенням аеробної флори, а підвищення концентрації оцтової кислоти, ознака патологічного процесу викликаного анаеробними патогенами.

Біохімічними показниками деструктивних змін у тканинах мигдаликів є наростання активності ЛДГ слини, найвища активність спостерігається у дітей із наявною мікст інфекцією, а наявність супутньої патогенної мікрофлори на мигдаликах пацієнтів зумовлює підвищення активності ЛДГ у слині пацієнтів з ІМ. У всіх дітей з ІМ виражено знижений рівень секреторного імуноглобуліну А в слинній рідині, що в свою чергу підтверджує дисбіотичні зміни та недостатність ланки місцевого захисту. У дітей з мікст інфекцією рівень SIgA нижчий порівняно із показниками у дітей підгрупи 1.

Таким чином розвиток ІМ супроводжується відповідними мікроекологічними процесами на слизовій оболонці ротоглотки і мигдаликів, які не забезпечують достатнього рівня колонізаційної резистентності, можуть сприяти поширенню антибіотикорезистентності серед представників як резидентної, так і транзиторної мікробіоти.

Результати дослідження, викладені в розділі 3, опубліковані:

1. Клименко Х. П. Клінічна характеристика інфекційного мононуклеозу у дітей з урахуванням особливостей колонізації мікрофлорою ротової порожнини. *The Scientific Heritage*. 2021. Vol. 2, № 60. С. 29-33. [doi: 10.24412/9215-0365-2021-60-2-29-33](https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-60-2-29-33)
2. Клименко Х. П., Надрага О. Б. Синдром тонзиліту у дітей з гострою Епштейн-Барр вірусною інфекцією. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2019. № 8. С. 52–56. [doi 10.15574/SP.2019.104.52](https://doi.org/10.15574/SP.2019.104.52)
3. Klymenko K. Clinical and Laboratory Features of the Clinical Course of Infectious Mononucleosis in Children with Colonization of Tonsillar Mucosa with Pathogens. / Kh. Klymenko. // Fourth annual BTRP Ukraine regional One Health research symposium Kyiv. – 2019. – С. Abstrakt №.164
4. Nadraga A. Streptococcus pneumonia coinfection in children with suspected infectious mononucleosis / A. Nadraga, K. Klymenko, O. Hladchenko. // ISPPD–11-th international symposium on pneumococci & pneumococcal diseases. – 2018. – С. 416–417.
5. Klymenko K. Clinical and laboratory features of the course of infectious mononucleosis caused by mono and mixed infection EBV and CMV. / Kh. Klymenko. // Third annual BTRP Ukraine regional One Health research symposium Kyiv. – 2018. – С. Abstract №395.
6. Надрага О. Б., Клименко Х. П. Епштейн-Барр і цитомегаловірусна інфекція у дітей. *Современная педиатрия*. 2017. № 7. С. 7–11. [doi: 10.15574/SP.2017.87.7](https://doi.org/10.15574/SP.2017.87.7). (Особистий внесок – брала участь в проведенні досліджень, обробці та узагальненні результатів, підготовці статті)
7. Клименко Х. П. Інфекційний мононуклеоз у дітей перших п'яти років життя / Х.П.Клименко, О.Б. Надрага // Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні

захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» м. Київ. – 2017. – С.32–35.

8. Клименко Х. П. Клінічні особливості перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей, викликаного вірусом Епштейна-Барр та цитомегаловірусною інфекцією // «Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології» Липень/Вересень – 2017. Т.11. №3 – С. 26–27
9. Клименко Х. П. Клініко-лабораторні особливості інфекційного мононуклеозу у дітей зумовленого ЦМВ та ЕБВ інфекцією . // Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених присвячена 25-річчю НАМНУ 23 березня – 2018.

РОЗДІЛ 4

ФАКТОРИ РИЗИКУ КОЛОНІЗАЦІЇ СЛИЗОВОЇ МИГДАЛИКІВ РОТОГЛОТКИ ПАТОГЕННОЮ МІКРОФЛОРОЮ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ІНФЕКЦІЙНИМ МОНОНУКЛЕОЗОМ

Ми використали метод факторного аналізу, щоб встановити чинники, які ймовірно пов'язані з колонізацією слизових оболонок піднебінних мигдаликів патогенними мікроорганізмами. Підбір факторних комплексів здійснено за допомогою кореляційної матриці Спірмена, методу ортогонального обертання Varimax. Також було визначено факторне навантаження показників, а значущими факторами вважали такі, у яких показник факторного навантаження перевищував 0,7. Міра адекватності вибірок була перевірена тестом Кайзера–Майєра–Олкіна (КМО) і виявилась досить високою – 0,117 ($>0,5$). Нульова гіпотеза не підтверджується, про що свідчить критерій сферичності Бартлета, який становить 78,12 при 36 ступені свободи, а значущість визначається на рівні 0,002. Отже, обрані дані підходять до проведення факторного аналізу. Методом головних компонент розраховували матриці факторних навантажень чинників колонізації слизових мигдаликів патогенною мікрофлорою у дітей підгрупи 1 (Табл. 3.30).

Дані фактори описували 64,2% загальної дисперсії змінних, що вивчалися, причому перші чотири головні компоненти становили майже половину (47,6%) сумарного навантаження, що вказувало на те, що саме ці фактори детермінують основну частину предикторів хворих з ІМ, які перебували під спостереженням.

Згідно з отриманими даними, у колонізації патогенною мікрофлорою слизових оболонок піднебінних мигдаликів найбільшу значущість мав фактор 1, що описував 38,2% загальної дисперсії і включав чотири компоненти з високим факторним навантаженням: пора року, у яку виникнуло захворювання (факторне навантаження – 0,81), жіноча стать (факторне навантаження 0,74), вік (факторне навантаження 0,70). Умовно цей фактор був позначений «преморбідний». У структуру другого фактора, що був позначений як

«особливості перебігу хвороби» і становив 31,5% загальної дисперсії, увійшли такі предиктори, як кількість атипових моноклеарів у крові (факторне навантаження 0,73) і наявність у пацієнтів гепатомегалії (факторне навантаження 0,88), гіпертермія на час госпіталізації (факторне навантаження 0,72) (Табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Фактори можливих ризиків у пацієнтів підгрупи 1

Компонента	Фактор 1	Фактор 2
Сезон	–0,81	–0,12
Вік	0,70	0,08
Стать	0,74	0,36
Температура тіла на час госпіталізації	–0,40	0,72
Гіперплазія підщелепних лімфатичних вузлів	–0,01	0,53
Спленомегалія	0,42	0,18
Гепатомегалія	0,14	0,88
Моноклеари у периферичній крові	0,03	0,73
ШОЕ	0,54	0,21

Відношення шансів (OR, odds ratio) дозволяє порівнювати вплив факторів ризику на стан колонізації слизових оболонок піднебінних мигдаликів патогенною мікрофлорою. Аналіз даних показав, що лише у компоненти «сезон захворювання» показник співвідношення шансів у дітей групи 1 є меншим від одиниці (OR=0,77).

Згідно з отриманими даними, ризик колонізації патогенною мікрофлорою слизових оболонок піднебінних мигдаликів був вищим у дітей жіночої статі (OR=2,00), дітей старших 10-річного віку (OR=1,14), у хворих з виразним гіпертермічним синдромом (OR=1,55), з гепатомегалією (OR=1,78) та у пацієнтів, у яких виявлено понад 10 мононуклеарів у мазку крові (OR=1,22) (Табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Відношення шансів у пацієнтів з підгрупи 1

Показник	Вік	Темпе- ратура тіла	Гепато- мегалія	Мононуклеари у периферичній крові	Стать	Сезон
Odds ratio	1,14	1,55	1,28	1,55	2,00	0,95
-95% CI	0,90	0,80	0,32	0,90	0,65	0,61
+95% CI	1,55	2,34	1,78	1,22	2,91	1,75

Матриця факторних навантажень факторів наявності на слизових мигдаликах патогенної мікрофлори у дітей з ЕБВ і ЦМВ коінфекцією представлено у таблиці 4.3

Встановлені фактори покривали 71,5% загальної дисперсії змінних, що вивчалися, причому перші головні компоненти становили 52,3% сумарного факторного навантаження, що вказувало на те, що саме ці фактори детермінують основну частину предикторів хворих ЕБВ і ЦМВ коінфекцією.

Згідно з отриманими даними, у колонізації патогенною мікрофлорою слизових оболонок піднебінних мигдаликів у цих пацієнтів найбільшу значущість мав фактор 1, що описував 44,7% загальної дисперсії і включав два компоненти з високим факторним навантаженням: пора року, у яку було діагностовано захворювання (факторне навантаження – 0,79), жіноча стать (факторне навантаження 0,72).

Таблиця 4.3

Фактори можливих ризиків у хворих підгрупи 2

Компонента	Фактор 1	Фактор 2
Сезон	0,79	0,03
Вік	0,72	0,08
Стать	0,58	0,52
Температура тіла на час госпіталізації	0,37	0,91
Гіперплазія підщелепних лімфатичних вузлів	0,20	0,84
Спленомегалія	0,55	0,25
Гепатомегалія	0,10	0,69
Мононуклеари у периферичній крові	0,26	0,51
ШОЕ	0,39	0,73

У структуру другого фактора, можна охарактеризувати, як «особливості перебігу хвороби» який становив 30,2% загальної дисперсії, увійшли такі предиктори, як швидкість осідання еритроцитів (факторне навантаження 0,73), синдром гепатомегалії у хворих (факторне навантаження 0,69), гіпертермія на час госпіталізації (факторне навантаження 0,91), гіперплазія підщелепних лімфатичних вузлів (факторне навантаження 0,84) (Табл. 4.3).

Таблиця 4.4

Відношення шансів у пацієнтів з підгрупи 2

Показник	Вік	Темпе- ратура тіла	Гепато- мегалія	Гіперплазія підщелепних лімфатичних вузлів	ШОЕ	Сезон
Odds ratio	1,26	1,32	1,22	1,09	2,07	1,02
–95% CI	0,81	0,90	0,65	0,73	0,58	0,78
+95% CI	1,38	1,57	1,39	1,19	3,32	1,59

Відношення шансів дало змогу порівнювати вплив факторів ризику на стан колонізації слизових оболонок піднебінних мигдаликів патогенною мікрофлорою у дітей підгрупи 2. Аналіз отриманих даних показав, що лише у компоненти «сезон захворювання» показник співвідношення шансів у дітей групи 1 є меншим від одиниці (OR=0,77).

Висновки до розділу 4

Згідно з отриманими даними, ризик колонізації патогенною мікрофлорою слизових оболонок піднебінних мигдаликів був вищим у дітей старших 10-річного віку (OR=1,26), у хворих з виразним гіпертермічним синдромом (OR=1,33), з гепатомегалією (OR=1,22) та у пацієнтів, у яких виявлено прискорену ШОЕ (OR=2,07).

Результати дослідження, викладені в розділі 4, опубліковані

Клименко Х. П. Клінічна характеристика інфекційного мононуклеозу у дітей з урахуванням особливостей колонізації мікрофлорою ротової порожнини. *The Scientific Heritage*. 2021. Vol. 2, № 60. С. 29–33.

[doi: 10.24412/9215-0365-2021-60-2-29-33](https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-60-2-29-33)

РОЗДІЛ 5

АДГЕЗІЯ БАКТЕРІЙ ДО ТКАНИН ЕПІТЕЛІЮ МИГДАЛИКІВ У ДІТЕЙ З ІНФЕКЦІЙНИМИ МОНОНУКЛЕОЗОМ І ГОСТРИМ БАКТЕРІЙНИМ ТОНЗИЛІТОМ

Одним з провідних симптомів інфекційного мононуклеозу є тонзиліт при якому в патологічний процес залучені піднебінні мигдалики, що покриваються щільним, мембраноподібним ексудатом. До складу ексудату входять бактерії, бактеріальні залишки та тканинний детрит. За даними, які подані у попередніх розділах і за даними літератури більшість мікроорганізмів, які виявлені при бактеріологічних дослідженнях слизу з мигдаликів зіву при ІМ належать до мікрофлори, яка у здорових індивідуумів заселяє поверхні мигдаликів. Разом з тим, виявляються і бета-гемолітичні стрептококи, в основному груп А, С, G, а також представники анаеробної мікрофлори – *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* [167].

Нами було досліджено 36 препаратів, виготовлених із зішкrobів епітеліальної тканини мигдаликів хворого підгрупи 1 та 41 препарат пацієнта групи порівняння. При цьому встановили, що більша частина поверхні мигдаликів вкрита багатошаровим плоским незроговілим епітелієм, який в окремих ділянках підлягав зроговінню. Сусідні епітеліоцити утворювали численні десмосомні контакти та інтердигітації плазматичної мембрани. Ядра клітин овальної форми з поодинокими інвагінаціями ядерної оболонки. У цитоплазмі виявлено вільно розсіяні рибосоми, а також окремі мітохондрії та елементи гранулярної ендоплазматичної сітки. Численні тонофібрили формували характерну внутрішньоклітинну мережу. За умов гострого стрептококового тонзиліту у детриті, який вкривав поверхню епітелію мигдалика, виявлено скупчення бактерій, які за формою та локалізацією можна розцінити як коки; водночас у цитоплазмі епітеліоцитів патологічні включення та бактерії не візуалізувалися (Рис. 5.1–5.3).

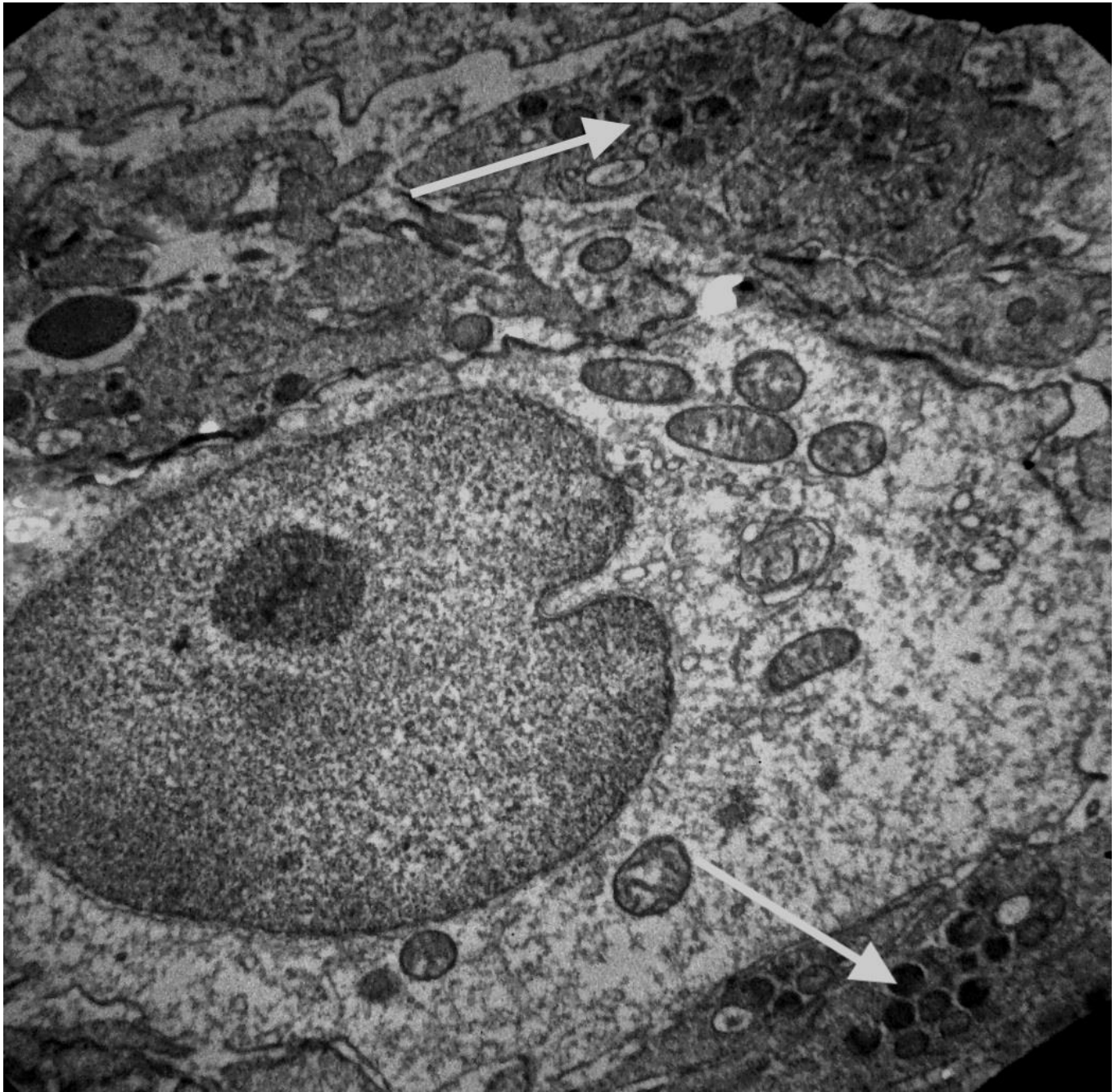


Рисунок 5.1. Електронна мікрофотографія епітеліоцита піднебінного мигдалика пацієнта з гострим бактерійним тонзилітом. Стрілки вказують на грона електронно-щільних бактерій, які локалізовані в позаклітинному просторі, заповненому слизом та тканинним детритом. Збільшення x6000

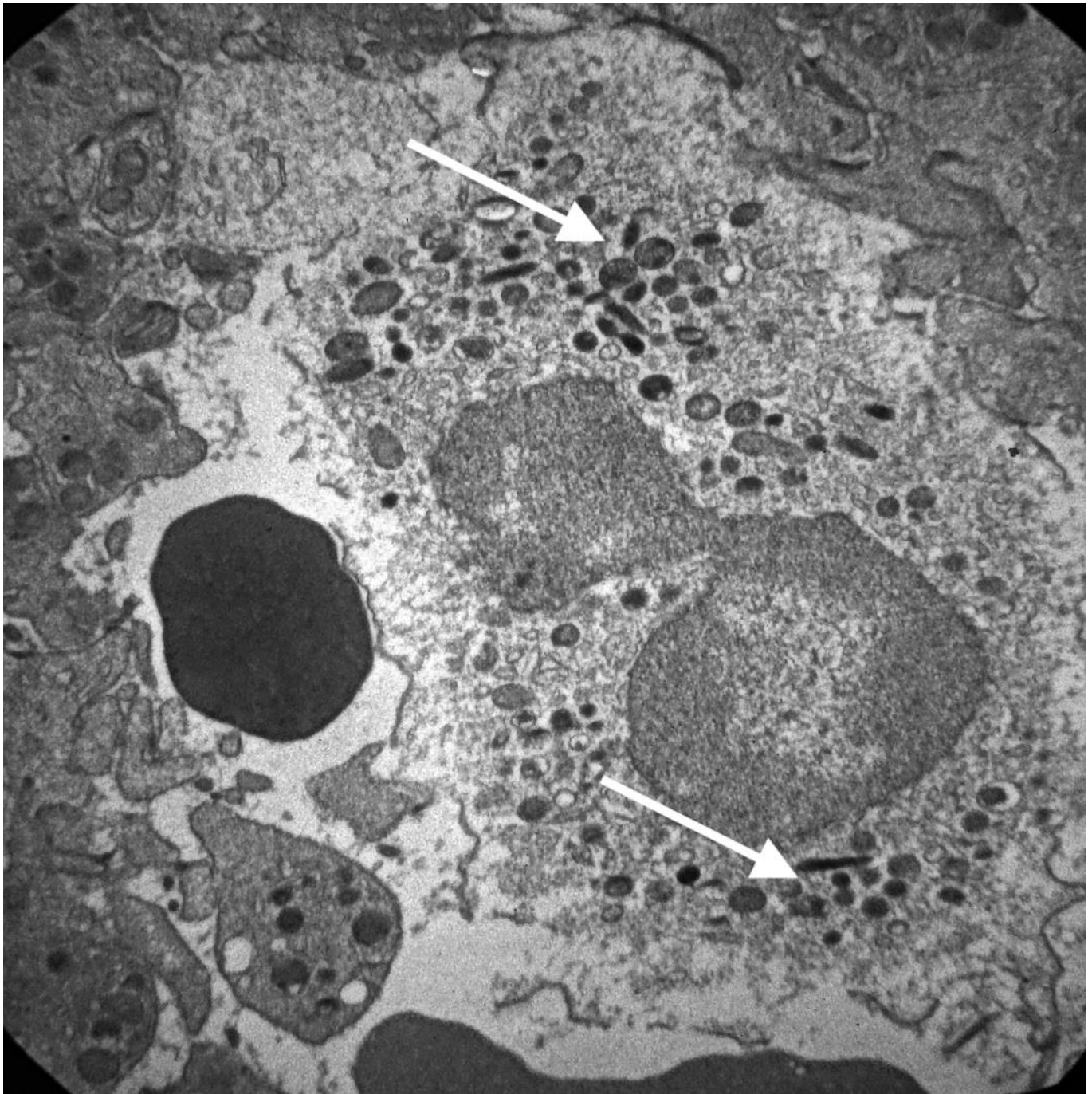


Рисунок 5.2. Електронна мікрофотографія зішкробу поверхні піднебінного мигдалика пацієнта з гострим бактерійним тонзилітом. Плазматична мембрана епітеліоцита в стані цілковитої руйнації, цитоплазма заповнена гронами електронно-щільних бактерій (вказані стрілками). Збільшення $\times 6000$

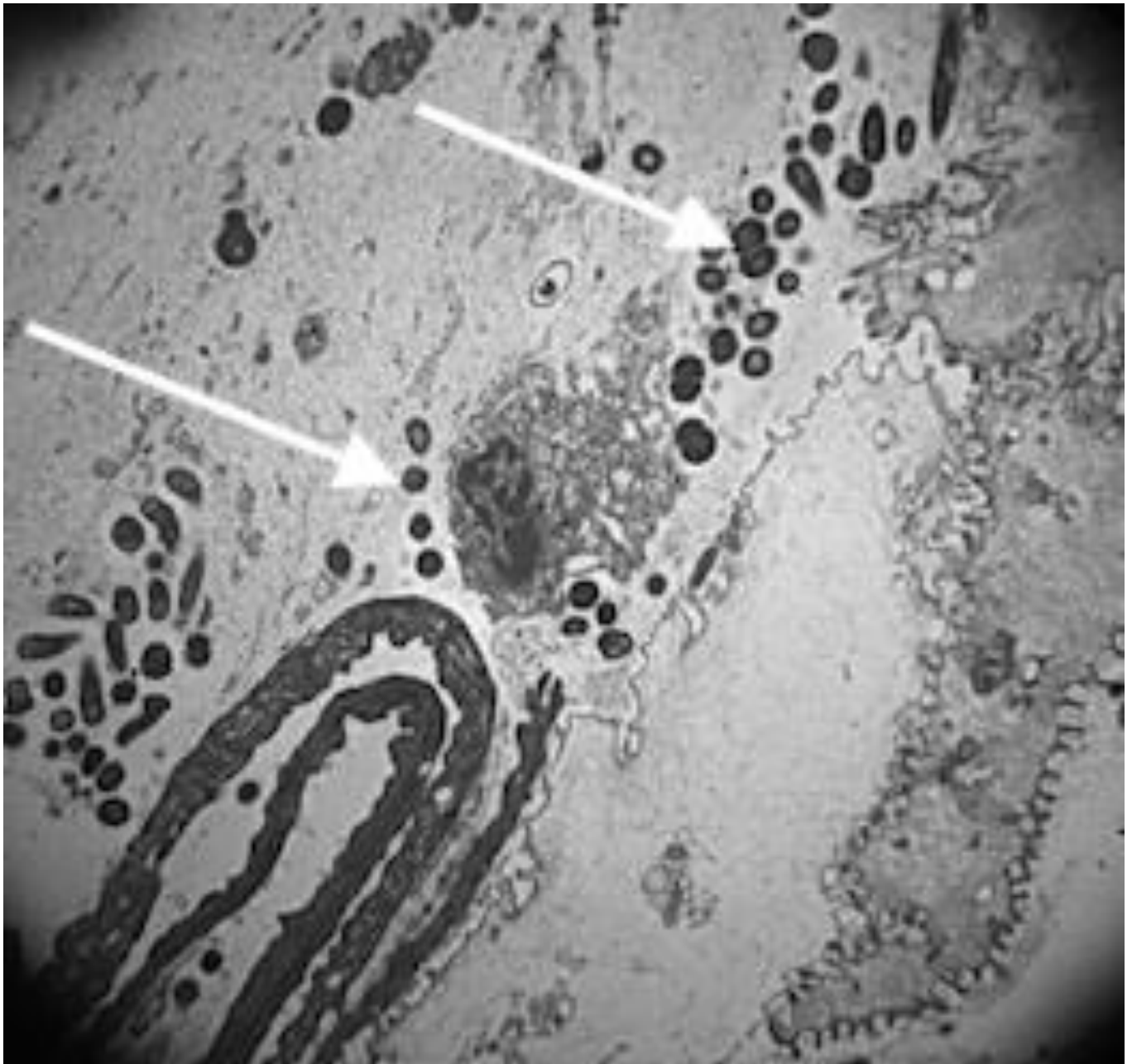


Рисунок 5.3. Електронна мікрофотографія крипти піднебінного мигдалика пацієнта з гострим бактерійним тонзилітом. У заповненому слизом позаклітинному просторі візуалізуються скупчення електронно-щільних бактерій кулястої та овоїдної форми (стрілки). Збільшення x10000

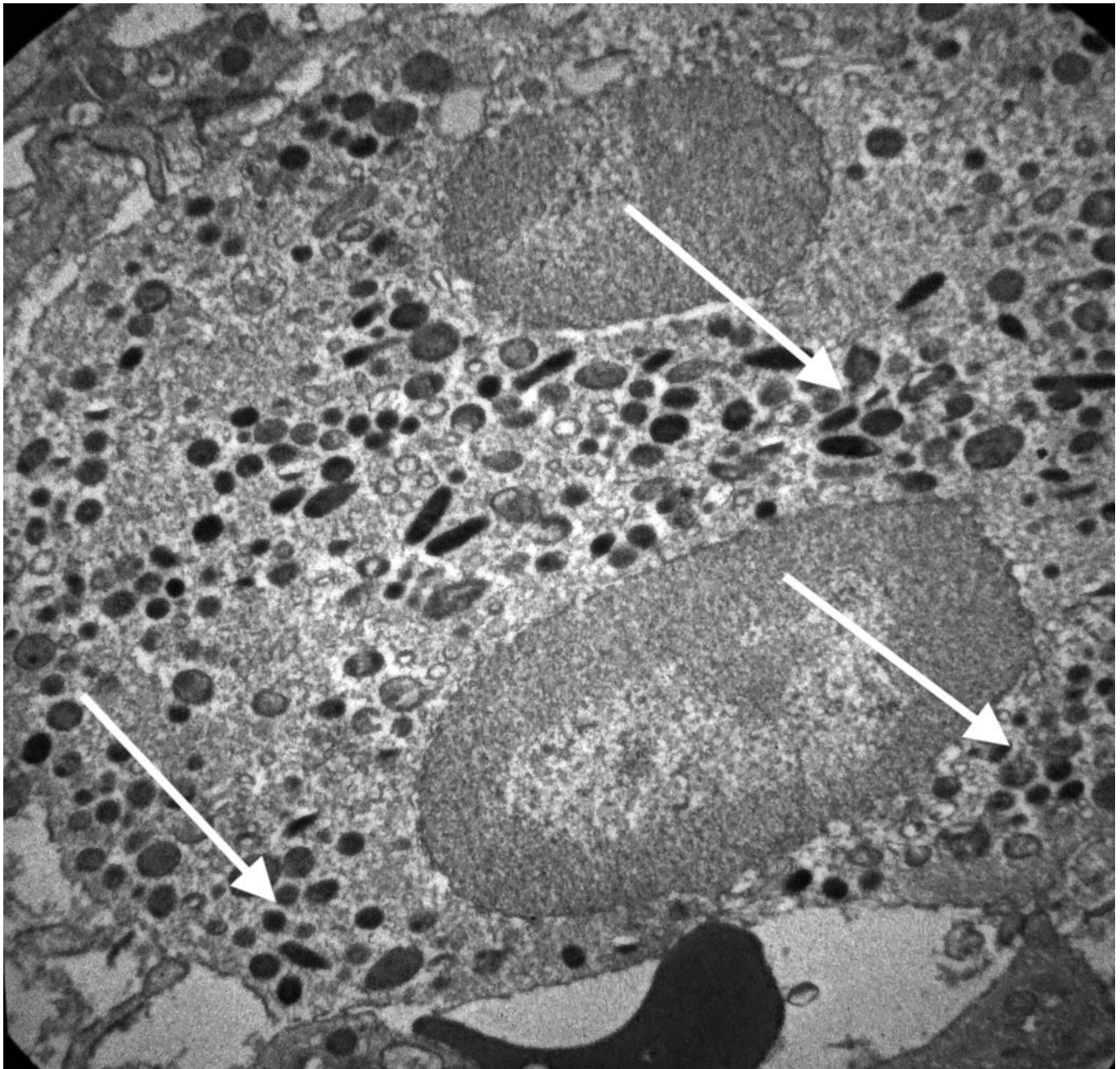


Рисунок 5.4 Електронна мікрофотографія еозинофіла у складі піднебінного мигдалика пацієнта з інфекційним мононуклеозом. Частина електронно-щільної цитоплазматичної зернистості представлена фагоцитованими бактеріями кулястої форми (стрілки). Збільшення x6000

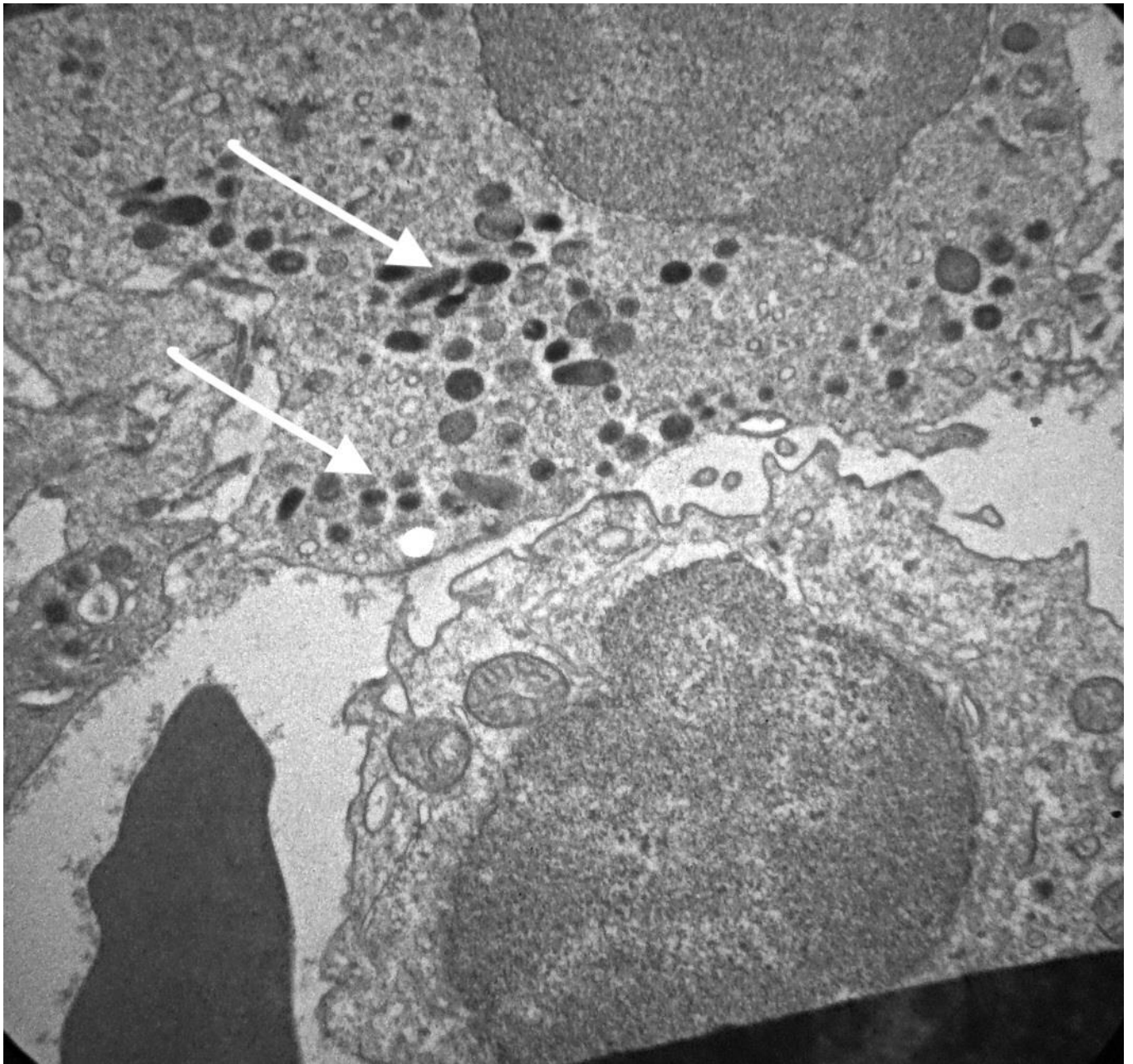


Рисунок 5.5. Електронна мікрофотографія епітеліоцитів поверхні піднебінного мигдалика пацієнта з інфекційним мононуклеозом. Множинні колонії бактерій у цитоплазмі клітини (стрілки), поряд клітина вільна від бактерій. Збільшення x6000

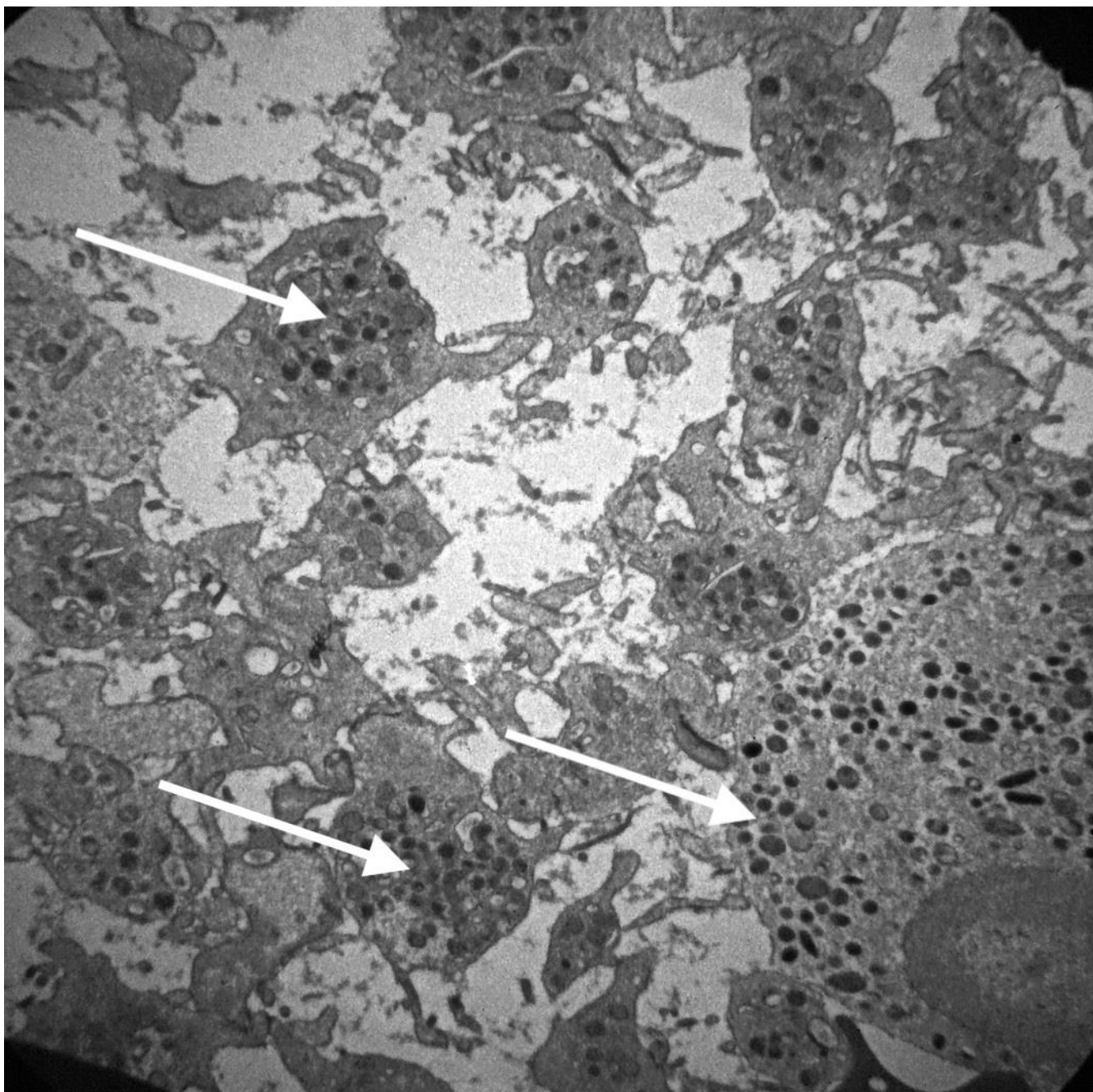


Рисунок 5.6. Електронна мікрофотографія зішкробу піднебінного мигдалика пацієнта з інфекційним мононуклеозом. Множинні колонії бактерій у цитоплазмі епітеліоцита та у масі тканинного детриту, яким заповнений міжклітинний простір. Збільшення x6000

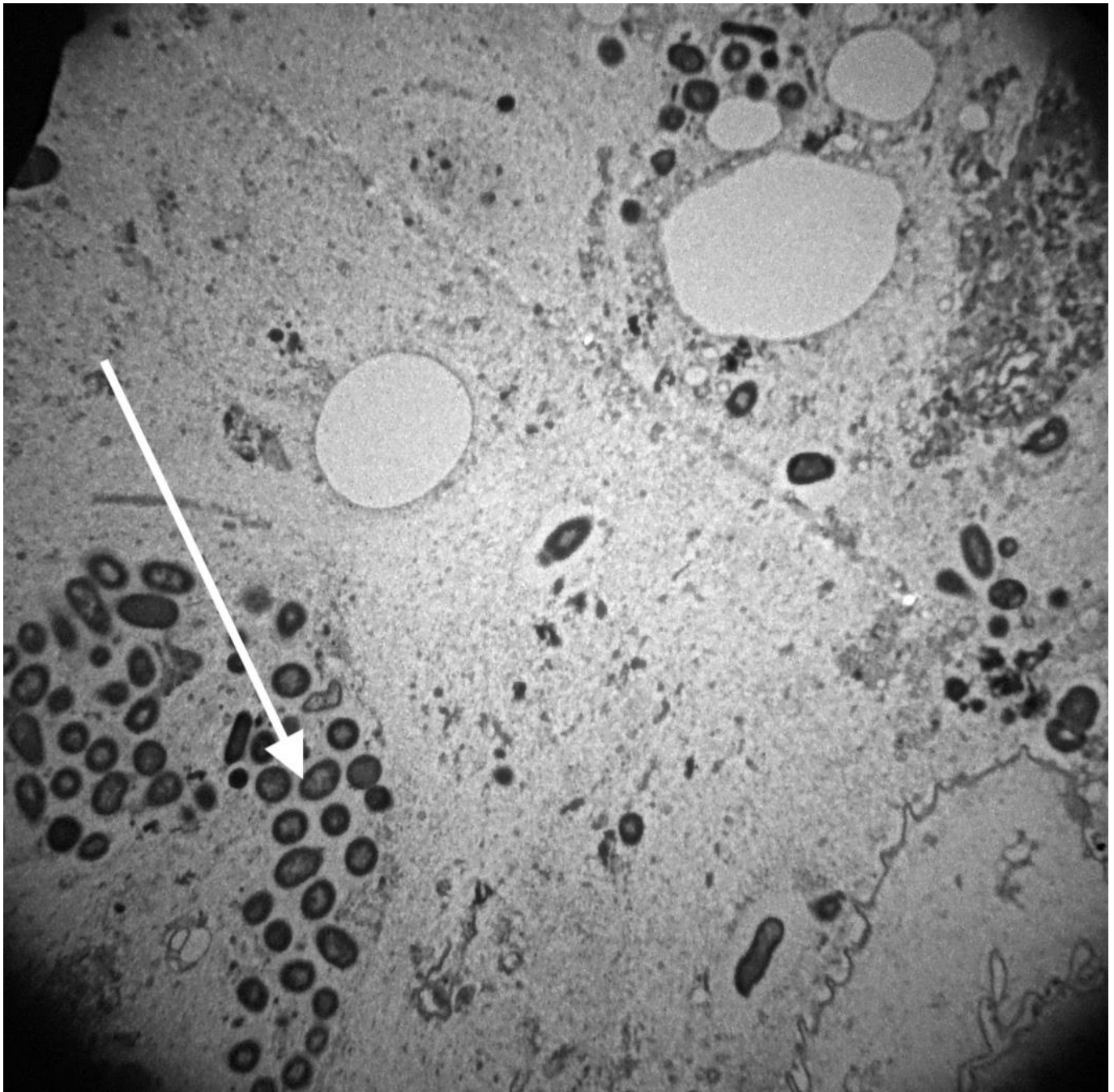


Рисунок 5.7. Електронна мікрофотографія фрагменту епітеліоцита поверхні піднебінного мигдалика пацієнта з інфекційним моновірусом. Численні бактерії у цитоплазмі клітини (стрілка). Збільшення $\times 10000$

У дослідженому матеріалі, отриманому від хворого П., в окремих препаратах біля поверхні мигдаликів спостерігалися еозинофіли з характерним двосегментним ядром, специфічною зернистістю еліптичної

форми, та, правдоподібно, фагоцитованими бактеріями кулястої форми у цитоплазмі (Рис. 5.4–5.7).

У цитоплазмі клітин поверхневого епітелію мигдалика добре розвинена везикулярна система, великі мітохондрії, множинні фібрили та внутрішньоклітинні включення, добре видно складки клітинної оболонки.

Окрім нагромадження бактерій у позаклітинному детриті скупчення численних бактерій були виявлені у цитоплазмі епітеліоцитів; деякі з них мали вигляд виноградних грон (Рис.5.4–5.7).

За результатами електронної мікроскопії встановлено відмінності у локалізації кокової флори (яку за морфологічними ознаками можна типувати як стрептококи) у епітеліальних тканинах при тонзилітах різної етіології – позаклітинна локалізація бактерій при гострому бактерійному тонзиліті та внутрішньоепітеліальна при тонзилітах на тлі ІМ.

Вивчено декілька механізмів стрептококової інвазії в епітеліальні та ендотеліальні клітини. SfbI та M протеїни ініціюють цей процес шляхом зв'язування фібронектину, який надалі взаємодіє з інтегриновими рецепторами клітинної поверхні. Кластеризація інтегринових рецепторів спричиняє агрегацію кавеол, внаслідок чого утворюються великі інвагінації плазматичної мембрани, які відтак колонізуються стрептококами. Деякі стрептококи, використовуючи зв'язаний з М-протеїном фібронектин, індукують комплекси вогнищевої адгезії та проникають через клітинну оболонку одним з двох механізмів – застібковим (zipper-like mechanism) або мембрано-урухомлюючим (membrane ruffling) [120, 309]. Перший механізм спрямовує стрептококи у більш безпечний для них каверно-сомальний компартмент клітини, а другий скеровує бактерії у фаголізосоми, де більшість з них знищуються.

Висновки до розділу 5

Можна стверджувати що високий ступінь адгезії бактерій до епітеліальних поверхонь служить підґрунтям для масивної бактерійної колонізації, що спостерігається при ЕБВ тонзилітах з формуванням мембранозних нашарувань.

Результати проведених електронно-мікроскопічних досліджень виявили відмінності у локалізації кокової флори (яку за морфологічними ознаками можна типувати як стрептококи) у епітеліальних тканинах при тонзилітах різної етіології – позаклітинна локалізація бактерій при гострому бактерійному тонзиліті та внутрішньоепітеліальна при тонзилітах на тлі ІМ, що свідчить про синергетичну роль ЕБВ та стрептококів при ураженнях верхніх дихальних шляхів у дітей з ІМ.

Результати дослідження, викладені в розділі 5, опубліковані:

The investigation of bacterial adhesion of palatine tonsils epithelial cells in patient with infectious mononucleosis / A. Nadruga, A. Lytsyk, Kh. Klymenko, O. Khomyn. *Eureka: Health Science*. 2021. № 3. P. 45–52.

doi: <http://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001835>

РОЗДІЛ 6

ОБГРУНТУВАННЯ ТА АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ ЯКИЙ МІСТИТЬ ЛІЗОЦИМУ ГІДРОХЛОРИД І ПІРИДОКСИНУ ГІДРОХЛОРИД У ДІТЕЙ З ІНФЕКЦІЙНИМ МОНОНУКЛЕОЗОМ

Лікування ІМ спричиненого Епштейн-Барр вірусною інфекцією протягом декількох останніх десятиліть викликає як постійний інтерес так і стурбованість різних фахівців.

Наявність гнійного тонзиліту (фолікулярного, лакунарного) часто вважають показом до призначення антибіотиків. Однак їх рекомендується застосовувати лише в разі приєднання бактеріальної інфекції, що проявляється вираженими запальними змінами у загальному аналізі крові, щонайменше протягом 3 днів, у дітей з явищами лакунарного або некротичного тонзиліту. Запальний процес в мигдаликах при ІМ часто має асептичний характер і проявляється у вигляді катарального тонзиліту, і такі хворі не потребують антибіотикотерапії.

З метою корекції порушення мікробіоценозу ротогорла у дітей зінфекційним мононуклеозом, нами було запропоновано включення до комплексного лікування дітей комплексного препарату який вміщає лізоциму гідрохлориду 20 мг та піридоксину гідрохлориду 10 мг. Для проведення оцінки ефективності запропонованої терапії з групи дітей хворих з ІМ, спричиненим ЕБВ було сформовано підгрупу з 27 пацієнтів (підгрупа 1). До підгрупи 2 (порівняння) увійшла 19 дітей – ці хворі отримували традиційне лікування, відповідно до затверджених протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей. Діти підгрупи 1 та підгрупи 2 були обстежені двічі – на початку лікування у клініці і на 10 добу стаціонарного лікування

Дітям підгрупи 1 призначали препарат який вміщує лізоциму гідрохлориду 20 мг та піридоксин гідрохлориду 10 мг, препарат застосовувався тричі на добу, у вказаній дозі, впродовж 10 днів.

Лікування лізоцимом гідрохлоридом та піридоксином гідрохлоридом розпочинали з першого дня перебування хворих в стаціонарі. Окрім зазначених середників у склад препарату Лісобакт входять лактози моногідрат, трагакант, магнію стеарат, сахарин натрію, ванілін.

Групи для визначення ефективності запропонованого лікування були сформовані таким чином, що за основними антропометричними показниками на час початку лікування у клініці, за масою і довжиною тіла при народженні, характером вигодовування, тривалістю грудного вигодовування, захворюваністю на перших місяцях життя пацієнти основної підгрупи і підгрупи порівняння вірогідно не відрізнялися.

Для оцінки ефективності запропонованого лікування було проаналізовано динаміку частоти основних симптомів захворювання та деякі показники результатів лабораторних й імунологічних досліджень.

Результати аналізу тривалості основних симптомів хвороби показали, що більшість симптомів, характерних для ІМ у дітей підгрупи 1 утримувалися коротше, порівняно з підгрупою пацієнтів, які отримували лише базисне лікування (Табл. 6.1).

Зокрема гіпертермія у дітей підгрупи 1 тривала $5,1 \pm 0,4$ днів, що на одну добу коротше ніж у групі порівняння ($6,2 \pm 0,9$ днів, $p < 0,05$), достовірно короткий час у дітей спостерігався інтоксикаційний синдром, основними ознаками якого була вигляді загальна слабкість, млявість, нездужання, зниження апетиту, головний біль, більшість згаданих симптомів утримувалися $6,4 \pm 0,6$ днів у дітей які отримували препарат лізоциму і приблизно на 2 довше у хворих підгрупи порівняння.

Ще більш чітку позитивну динаміку ми спостерігали при дослідженні симптомів ураження слизової оболонки ротогорла. Гіперемія слизових

ротогорла, гіпертрофія мигдаликів зіву, гугнявість голосу і (або) хропіння достовірно коротше утримувались у дітей підгрупи 1, порівняно з підгрупою 2.

Таблиця 6.1

**Тривалість симптомів та синдромів, що виявлялися в ротоглотці
у дітей підгрупи 1 і підгрупи 2**

	Підгрупа 1 (n=27) + лісобакт		Підгрупа 2 (n=19)	
	М	SD	М	SD
Гіпертермія	5,1 *	0,4	6,2	0,9
Інтоксикаційний синдром	6,4*	0,6	8,3	1,1
Гіперемія слизових ротогорла	5,3*	0,7	9,1	1,3
Гіпертрофія мигдаликів зіву	6,2*	0,8	8,2	0,9
Наліт на мигдаликах	4,5	0,6	5,1	0,7
Гнусявність голосу/ хропіння	4,2*	0,5	6,3	0,7

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2

. Винятком серед симптомів ураження ротогорла був наліт на мигдаликах зіву який спостерігався приблизно з однаковою частотою у дітей обох підгруп і його тривалість у пацієнтів була $4,48 \pm 0,62$ днів та $5,1 \pm 0,7$ днів.

**Показники загального аналізу крові при госпіталізації та
на 10 добу лікування у дітей підгрупи 1 і підгрупи 2**

Показник	Підгрупа 1 (n=27) + лісобакт		Підгрупа 2 (n=19)	
	До початку лікування	На 10 день лікування	До початку Лікування	На 10 день лікування
Лейкоцити ($\times 10^9$ /л)	10,71 * [8,15–14,23].	8,13 $\emptyset$ [5,25–9,76].	11,02 [9,07–16,31].	10,27 [7,45–12,00].
Гранулоцити (%)	32,0 * [29,0–38,0].	47,0 $\emptyset$ [39,0–50,0].	31,0 [22,0–41,0].	39,0 [31,0–44,0].
Агранулоцити (%)	57,0 * [46,0–65,0].	44,0 $\emptyset$ [30,0–49,0].	60,32 [48,0–78,0].	51,0 [38,0–65,0].
ШОЕ (мм/год)	13,0 * [8,0–20,0].	11,0 [6,0–15,0].	11,0 [7,0–14,0].	10,0 [5,0–18,0].
Атипові мононуклеари (%)	10,0 * [7,0–15,0].	8,0 $\emptyset$ [4,0–11,0].	9,0 [6,0–13,0].	10,0 [7,0–17,0].

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні: до початку лікування і на 10 день лікування, $\emptyset$ – $p < 0,05$ при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2.

У дітей, які отримували рекомендоване нами лікування спостерігалась краща динаміка нормалізації змін у ЗАК, зокрема на 10 день лікування медіана загальної кількості лейкоцитів у хворих підгрупи 1

становила 8,1 [8,2–14,2]. $10^9/\text{л}$ і була статистично достовірно меншою ніж у дітей підгрупи порівняння 10,3 [7,5–12,0] $10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$) (Табл. 6.2). Слід зазначити, що до початку лікування достовірних відмінностей при порівнянні основних показників ЗАК у дітей обох підгруп ми не виявили. В динаміці лікування у пацієнтів обох підгруп зменшувався відносний вміст лімфоцитів і водночас наростав вміст нейтрофілів у периферичній крові.

Нормалізація показників ЗАК спостерігалась швидше у хворих підгрупи 1, так медіана вмісту гранулоцитів на 10 день лікування у дітей підгрупи 1 становила 47,0 [39,0–50,0] %, а підгрупи 2 – 39,0 [31,0–44,0]% ($p < 0,05$), водночас знижувався і відносний вміст агранулоцитів крові до 44,0 [30,0–49,0]. % та 51,0 [38,0–65,0] % ($p < 0,05$). Однак ми не спостерігали змін у динаміці ШОЕ чи вмісту атипових мононуклеарів у крові.

Позитивну динаміку було встановлено при аналізі результатів бактеріологічного дослідження із поверхні слизової піднебінних мигдаликів у дітей підгрупи 1 (Табл. 6.3).

Так, у дітей які отримували додатково препарат, який містив лізоцим, щільність колонізації піогенним стрептококом зменшилася від $2,40 \pm 1,06$ до $1,12 \pm 0,26 \text{ lgKYO/мл}$ ($p < 0,05$), тоді як у дітей порівняльної групи цей показник майже не змінився ($2,13 \pm 0,40$ проти $2,63 \pm 0,22 \text{ lgKYO/мл}$, $p < 0,05$). Колонізація золотистим стафілококом у дітей підгрупи 1 зменшилась у 1,8 раз і на 10 добу лікування становила $1,12 \pm 0,26 \text{ lgKYO/мл}$.

Аналогічно більш ніж вдвічі знизалась колонізація іншими представниками патогенних мікроорганізмів: *Enterobacter aerogenes*, *Streptococcus pneumoniae*. У хворих підгрупи 2 в динаміці як частота виділення патогенних, умовно патогенних мікроорганізмів так і ступінь їх колонізації у більшості випадків достовірно не відрізнялись від результатів бактеріологічного дослідження на початку стаціонарного лікування (Табл. 6.3).

**Колонізація слизових оболонок піднебінних мигдаликів
у хворих на ІМ.**

Показник	Підгрупа 1 (n=27) + лісобакт		Підгрупа 2 (n=19)	
	До початку лікування	На 10 день лікування	До початку Лікування	На 10 день лікування
<i>Streptococcus viridans</i>	3,61±0,48 *	2,37 ±0,39 ∅	3,78±0,56 *	3,10 ±0,32
<i>Streptococcus piogenes</i>	2,40 ± 1,06 *	1,12 ±0,26 ∅	2,13 ± 0,40 *	2,63±0,22
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,33 ± 0,83 *	2,27±0,54 ∅	4,86 ± 0,55	5,16±0,78
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3,52 ± 0,75	3,19±0,38	3,42 ± 1,05	3,01±0,52
<i>Candida albicans</i>	2,94 ± 0,82	—	1,06 ± 0,34	1,19±0,21
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2,80±2,41 *	1,15±0,25	—	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	—	—	2,18 ±0,35 *	1,66±0,34
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4,95±0,61 *	2,17±0,36 ∅	4,88±0,57	4,70±0,42
<i>Escherichia coli</i>	1,06±0,08	—	—	—
<i>Haemophilus influenzae</i>	—	—	2,54 ±0,45 *	1,26±0,57

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні: до початку лікування і на 10 день лікування, ∅ – $p < 0,05$ при порівнянні: підгрупа 1 – підгрупа 2.

Висновки до розділу 6

Таким чином, наведені в цьому розділі результати дослідження засвідчують кращу позитивну динаміку перебігу захворювання (за основними симптомами захворювання, динамікою показників ЗАК, бактеріологічних досліджень) у дітей, які окрім стандартної терапії отримували комплексний препарат, який вміщає лізоцим, що підтверджено статистично вірогідними відмінностями цих показників на 10 добу стаціонарного лікування. З огляду на позитивну динаміку основних симптомів захворювання комплексний препарат, який вміщає лізоцим в дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, є патогенетично обґрунтованим. Побічних дій, індивідуальної непереносимості препарату, алергічних реакцій у хворих виявлено не було.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За останнє десятиріччя γ -герпесвірусів та основного патогенетичного чинника інфекційних педіатричних нозологій, невпинно зростає. Одним з найбільш поширених захворювань у дітей, зумовлених цими патогенами, є інфекційний мононуклеоз. Патогенним чинником ІМ є як ізольоване інфікування Епштейн-Барр вірусом так і коінфекція у поєднанні з цитомегаловірусом та іншими представниками родини герпесвірусів [153,154,155]. Рівень контагіозності, варіабельність шляхів зараження збудником, виражена тропність до різних тканин забезпечують тривалу та безсимптомну персистенцію в організмі, яка супроводжується рекурентними випадками хвороби, а відсутність обов'язкових програм з профілактики розповсюдження, здатність вірусу до малігнізації при хронізації процесу на тлі імуносупресії визначають подальшу доцільність дослідження даного захворювання.

Сприйнятливість організму людини до ГВ висока. Близько 90% всього населення планети інфіковано одним або декількома серотипами родини ГВ. Від 12 до 25% із них мають рецидивуючі форми захворювань, у 30% інфекція виявляється в субклінічній та латентній формах, у 35–40% формується хронічна форма інфекції. Аналіз щорічної захворюваності на ГВ, показав, що у 15% дорослого населення Європи спостерігається герпетичне ураження шкіри та слизових оболонок; генітальний герпес трапляється у 6–10% дорослого населення; у 60–65% ГВ є причиною патології рогівки ока; захворювання нервової системи зумовлені ГВ у 1–1,5%, при цьому. В Україні немає обов'язкової реєстрації усіх нозологічних форм захворювань і тому реальна кількість хворих та інфікованих невідома [182].

Частота випадків ІМ невпинно зростає, в Україні протягом останніх 20 років вона збільшилася більше ніж удвічі. [177,330] За даними літературних джерел, інфекційний мононуклеоз у 30% зумовлений CMV, в 20% герпесом

HSV 6 типу, та найчастіше, клініку інфекційного мононуклеозу зумовлює моноінфекція ЕБВ.

Епштейн-Барр вірусна інфекція (ЕБВ) на сьогоднішній день становить серйозну епідеміологічну проблему не лише в межах країни, але і світу [161,164,171]. Сприйнятливість людського організму до герпесвірусних інфекцій становить майже 90% при цьому інфікованість даним вірусом варіює в межах 80–100% населення нашої планети. Первинне інфікування відбувається у віці ще до трьох років. Світова захворюваність ЕБВ інфекцією це 40–80 випадків на 100 тис. населення [122]. Контагіозність даного захворювання та рівень його поширеності дуже важко з'ясувати з високою точністю у зв'язку з невідповідністю клінічних форм захворювання, не уточнення діагнозу, проблемами з діагностичними можливостями. Важливим недоліком у висвітленні захворюваності на первинній ланці також є самодіагностика та самолікування з боку пацієнтів, що повністю виключає їх із статистичного обліку захворюваності, на первинній ланці. На периферійних відділах діагноз ІМ встановлюється лише за наявності типової клінічної картини або/та виявленням атипових мононуклеарів у периферичній крові.

Первинна репродукція збудників хвороби відбувається в епітеліоцитах ротоглотки та навколо вушних слинних залозах. Відомо, що в процесі реплікації вірус Епштейна-Барр не чинить деструктивного впливу на клітини. У розвитку місцевого запалення слизової оболонки орофарингеальної зони важливу роль відіграє опортуністична бактерійна мікрофлора, що завжди активно заселяє слизові оболонки ротоглотки на фоні ураження вірусною інфекцією [66,87,115,147,166]. Активізація умовно-патогенних бактерій можлива, вочевидь, завдяки дисбалансу механізмів місцевого захисту слизових [98,153,212,322].

Основою для дисертаційного дослідження були результати клінічного спостереження за 280 пацієнтами віком від 1 року до 18-ти років, які перебували на стаціонарному лікуванні в КНП ЛОР «Львівська обласна

клінічна інфекційна лікарня» протягом 2016 – 2021 рр. Основна група була розділена на 2 підгрупи. До підгрупи 1 увійшли 234 дитини з ІМ зумовленим ЕБВ інфекцією, до підгрупи 2 – 46 пацієнтів з ІМ спричиненим коінфекцією вірусів ЕБВ та ЦМВ. Відбір пацієнтів здійснювався методом випадкової вибірки. До групи порівняння було включено 26 дітей, рандомізованих за віком, я, госпіталізованих з діагнозом «Гострий бактерійний тонзиліт». Вік дітей основної групи в середньому становив $5,9 \pm 2,3$ роки, групи порівняння $6,8 \pm 3,1$ роки.

Методом факторного аналізу було з'ясовано преморбідні чинники, які ймовірно пов'язані з колонізацією слизових оболонок піднебінних мигдаликів патогенними мікроорганізмами. Для пацієнтів з ІМ зумовленим ЕБВ найбільшу значущість мав фактор 1, що описував 38,2% загальної дисперсії і включав чотири компоненти з високим факторним навантаженням: пора року, у яку виникнуло захворювання ($\Phi H=0,81$), жіноча стать ($\Phi H=0,74$), вік ($\Phi H=0,70$). Умовно цей фактор був позначений «преморбідний». У структуру другого фактора, що був позначений як «особливості перебігу хвороби» і становив 31,5% загальної дисперсії, увійшли такі предиктори, як кількість атипових мононуклеарів у крові ($\Phi H=0,73$) і наявність у пацієнтів гепатомегалії ($\Phi H=0,88$), гіпертермія на час госпіталізації ($\Phi H=0,72$). Згідно з отриманими даними, ризик колонізації патогенною мікрофлорою слизових оболонок піднебінних мигдаликів пацієнтів підгрупи 1 був вищим у дітей жіночої статі ($OR=2,00$), дітей старших 10-річного віку ($OR=1,14$), у хворих з виразним гіпертермічним синдромом ($OR=1,55$), з гепатомегалією ($OR=1,78$) та у пацієнтів, у яких виявлено понад 10 мононуклеарів у мазку крові ($OR=1,22$). У пацієнтів групи 2 у реалізації патологічного процесу найбільшу значущість мав фактор 1, що включав два компоненти з високим факторним навантаженням: пора року, у яку було діагностовано захворювання ($\Phi H=0,79$), жіноча стать ($\Phi H=0,72$). У структуру другого фактора, можна охарактеризувати, як «особливості перебігу хвороби» який становив 30,2%

загальної дисперсії, увійшли такі предиктори, як швидкість осідання еритроцитів (ФН=0,73), синдром гепатомегалії у хворих (ФН=0,69), гіпертермія на час госпіталізації (ФН=0,91), гіперплазія підщелепних лімфатичних вузлів (ФН=0,84). Встановлені фактори покривали 71,5% загальної дисперсії змінних, що вивчалися, причому перші головні компоненти становили 52,3% сумарного факторного навантаження, що вказувало на те, що саме ці фактори детермінують основну частину предикторів хворих ЕБВ і ЦМВ коінфекцією.

Мікробіота (мікробіом) ротової порожнини є індивідуальною для кожної людини і складається з популяцій мікроорганізмів у відповідних асоціаціях, які колонізують слизову оболонку і беруть участь у формуванні екосистеми. Слизова оболонка рота і ротоглотки для ряду мікробних патогенів є вхідними воротами, що визначає її важливість як основного захисного бар'єра.

Особливістю мікробіому ротової порожнини і ротоглотки є здатність бактерій специфічними механізмами пристосовуватися до чинників зовнішнього середовища та впливати на організм господаря.

Сталість екосистеми регулюється імунною системою яка забезпечує бактеріальну колонізацію та має протективну функцію у відношенні пенетрації мікроорганізмів у тканини. Будь-які порушення з боку екосистеми мікробіому призводить до порушення місцевого імунітету та розвитку захворювань, передусім тих, для яких вхідними воротами є слизова оболонка ротової порожнини та мигдаликів.

При активізації герпетичної інфекції в організмі людини спостерігається пригнічення імунної відповіді, що часто супроводжується приєднанням бактеріальної флори та розвитком місцевого запального процесу. Стан імуносупресії безпосередньо сприяє підвищенню рівня колонізації бактеріями слизової глотки та мигдаликів шляхом реалізації умовно-патогенною мікробіотою її патогенного потенціалу. Даний стан зокрема спостерігається при гострому перебігу інфекційного мононуклеозу.

Гострий тонзиліт відноситься до основних клінічних синдромів, що супроводжують запальний процес при інфекційному мононуклеозі із переважанням ексудативної форми перебігу. У 19% обстежуваних тонзиліт викликаний безпосередньо вірусом герпесу 5 типу – вірусом Епштейна-Барр, проте клінічно картина може відповідати запальному процесу бактеріальної етіології [158]. При гістологічному дослідженні хворих, у яких за результатами бактеріологічного дослідження було виявлено бета-гемолітичний стрептокок, було зафіксовано виражену активну penetрацію бактерій в епітеліальні клітини.

За даними Бобрук у хворих з інфекційним мононуклеозом *S. pyogenes* кількісно переважає над іншими представниками грампозитивної мікробіоти і виділяється практично у 95,5% хворих [196]. При перевищенні кількісного показника висівання стрептокока 105 КУО/мл, спостерігається клітинний імунодефіцит, який супроводжує перебіг хвороби від гострого початку до повної реконвалесценції. У свою чергу коагулазонегативний стафілокок виявляється переважно у половини обстежуваних, з яких лише 30% припадає на колонізацію *S. aureus* [197]. Більш важкий перебіг хвороби спостерігається у дітей зі стрептококовою інфекцією *Streptococcus pyogenes* як етіологічний агент ексудативного тонзиліту є більш характерним для пацієнтів із ІМ без підтвердження серологічною реакцією наявності збудника ЕБВ. Іншими мікробіологічними чинниками тонзиліту виступають *Haemophilus spp.* та метицилін-резистентний золотистий стафілокок (MSSA), яких також нерідко виявляють при ІМ. Гемофільна паличка виявляє високу чутливість до препаратів цефотаксиму та азитроміцину.

Гострий тонзиліт відноситься до основних клінічних синдромів, що супроводжують запальний процес при інфекційному мононуклеозі із переважанням ексудативної форми перебігу. У 19% обстежуваних тонзиліт викликаний безпосередньо вірусом герпесу 5 типу – вірусом Епштейна-Барр, проте клінічно картина може відповідати запальному процесу бактеріальної

етіології. [128,129]. При гістологічному дослідженні хворих, у яких за результатами бактеріологічного дослідження було виявлено бета-гемолітичний стрептокок, було зафіксовано виражену активну пенетрацію бактерій в епітеліальні клітини.

За останніми даними [219] у хворих з інфекційним мононуклеозом *S. pyogenes* кількісно переважає над іншими представниками грампозитивної мікробіоти і виділяється практично у 95,5% хворих. При перевищенні кількісного показника висівання стрептокока 10^5 КУО/мл, спостерігається клітинний імунодефіцит, який супроводжує перебіг хвороби від гострого початку до повної реконвалесценції. У свою чергу коагулазонегативний стафілокок виявляється переважно у половини обстежуваних, з яких лише 30% припадає на колонізацію *S.aureus*. Більш важкий перебіг хвороби спостерігається у дітей зі стрептоковою інфекцією [166]. *Streptococcus pyogenes* як етіологічний агент ексудативного тонзиліту є більш характерним для пацієнтів із ІМ без підтвердження серологічною реакцією наявності збудника ЕБВ. Іншими мікробіологічними чинниками тонзиліту виступають *Haemophilus spp.* та метицилін-резистентний золотистий стафілокок (MSSA), яких також нерідко виявляють при ІМ. Гемофільна паличка виявляє високу чутливість до препаратів цефотаксиму та азитроміцину.

Відповідно до даних літератури одним з ключових чинників розвитку патологічних на слизових оболонках ротоглотки у пацієнтів з інфекційним мононуклеозом є *Candida albicans*, яку виявляють практично у кожного четвертого хворого [170–171]. При цьому часто гриби висівають в асоціації з ентерококами (у 20% хворих), або з грамнегативними бактеріями у (40% дітей). Martina Turk у 2002 році описала своє дослідження виявлення грибової мікробіоти із застосуванням методу 6s секвенування РНК, що дало змогу засвідчити широку різноманітність грибків і описуючи їх як галофільні дріжджі. Вище згадане зумовило актуальність питання вивчення мікробіоти ротоглотки

при ІМ, що є важливим як для підвищення ефективності лікування, так і опрацювання заходів попередження ускладнень при ІМ [201].

За результатами бактеріологічних досліджень слизу піднебінних мигдаликів з'ясовано, що стрептокок групи ентерококу був виявлений у 135 (57,7%) дітей підгрупи, рівень мікробного заселення становив $3,6 \pm 0,5$ lg КУО/мл і у 23 (50%) дітей підгрупи 2, рівень колонізації – $3,5 \pm 1,1$ lg КУО/мл. У групі порівняння частота виявлення ентерококу була вищою і становила 61,5%, однак кількісний рівень ентерококів хворих та дітей групи порівняння практично не відрізнялися. *Streptococcus pyogenes*, який є основним чинником бактерійного фарингіту, виявлено у 22,6% дітей підгрупи 1 в той час, у дітей з ко-інфекцією його виділити не вдалося. *Streptococcus pneumoniae* висівався у 77 (32,9%) випадках у дітей підгрупи 1 та значно рідше у пацієнтів підгрупи 2 (41,3%) та дітей групи порівняння. Проте рівні заселення збудника при ІМ були вищими достовірно вищими $4,9 \pm 0,7$ lg КУО/мл – порівняно з $4,4 \pm 1,9$ lg КУО/мл у хворих з конфекцією та $4,0 \pm 1,8$ lg КУО/мл у дітей групи порівняння.

Для більш глибокого розуміння порушень мікробіоти ротової порожнини при інфекційному мононуклеозі досліджували вміст летких жирних кислот у слині.

Коротколанцюгові леткі жирні кислоти це монокарбонові восьмиатомні сполуки, основними представниками з яких є нерозгалужені: оцтова, пропіонова, масляна, капронова кислоти та їх розгалужені ізомери. В процесі бродіння продуктів метаболізму анаеробної флори утворюються розгалужені форми C2, C3 та C4, в свою чергу ізомери є проміжним продуктом, що утворюється в процесі гідролізу протеїнів у процесі метаболізму представників анаеробної мікрофлори. Відповідно завдяки поглибленому вивченню мікробіоти ротової порожнини концентрація КЛЖК може використовуватися як маркер для кількісного визначення кількості певних мікроорганізмів та оцінки їх активності в кворумі [179]. Кількість та співвідношення даних сполук змінюються при дисбалансі мікробіоти,

порушеннях метаболізму ротової порожнини, що має прямопропорційну кореляцію із перебігом та клінічною картиною захворювання. За рахунок гомеостазу формується стійкий місцевий імунітет, що попереджує утворення біоплівки патогенними бактеріями. Власне наявність КЛЖК, як результату життєдіяльності мікробіому в ротовій порожнині є основним саморегулятором співвідношення її мікроекології та місцевих метаболічних процесів. Проте надмірна концентрація даних сполук порушує місцевий захист слизових оболонок та призводить до метаболічного дисбалансу да в свою чергу сприяє розвитку дисбіозу в ротовій порожнині. ротовій рідині.

Визначення кількості та спектру КЛЖК є неінвазивним методом, що проводиться за допомогою методики газорідинної хроматографії. Виявлення певних змін, зростання показників та зміни співвідношення дають нам змогу діагностувати наявність дисбіозу та виявити рід представників патогенної мікрофлори.

Відповідно завдяки поглибленому вивченню мікробіоти ротової порожнини концентрація КЛЖК може використовуватися як маркер для кількісного визначення кількості певних мікроорганізмів та оцінки їх активності в кворумі. Значне зростання концентрації масляної кислоти у пацієнтів із наявною коінфекцією вірусів ЕБВ та ЦМВ ймовірно свідчить про значні прояви дисбіозу, що зумовлені в основному представниками аеробної флори, при цьому спостерігаємо підвищення концентрації оцтової кислоти, як маркера запального процесу викликаного анаеробними патогенами.

Мікробіота ротоглотки при ІМ, спричиненому ВЕБ характеризується більш широким спектром традиційних для запальних процесів ротоглотки грам позитивних патогенів – піогенного стрептококу, пневмококу, а також золотистого стафілококу, чому сприяє глибоке проникнення вірусної інфекції в епітеліальну тканину і пошкодження її [14,19]. Лише в дітей вказаної підгрупи виявлено гемофільну паличку, а також грамнегативні палички інших

таксонів – синьогнійну паличку та ентеробактерії, що свідчить про значне зниження колонізаційної резистентності і дисбіотичні зміни [3,20].

Встановлено, що особливістю видового спектру бактерійних ізолятів ротоглотки хворих дітей на ІМ з коінфекцією, є більш висока частота виявлення пневмококу, що за певних умов може призводити до генералізації бактерійної інфекції. Натомість в дітей, що хворіли на гострий тонзиліт, значно частіше виявлявся золотистий стафілокок і кількісний показник інфікування *S.pyogenes* був вищим, ніж популяційний рівень піогенного стрептокока в дітей, хворих на ІМ, що підтверджує залучення бактерійного фактору з можливим подальшим розвитком гнійно-запального процесу. Характерним є при тонзиліті формування бактерійно-грибкових асоціацій, про що свідчить висівання в дітей групи порівняння дріжджеподібних грибів.

Чутливість до антибіотиків бактерійних ізолятів з ротоглотки дітей основної групи і групи порівняння має певні особливості. Так, *S.pyogenes*, ізольований від дітей з ко-інфекцією, виявляв більш високий рівень резистентності до β -лактамних антибіотиків (пеніцилінового ряду і цефалоспоринів III покоління) в порівняннях з ізолятами від дітей двох інших груп. У всіх досліджених зразках MRSS виявлено не було, проте кількість чутливих ізолятів *S aureus* з усіх досліджених зразків від хворих на ІМ дітей I підгрупи до всіх антибіотиків, крім пеніцилінів, була меншою, ніж з ізолятів від дітей групи порівняння. Очікувано більш високий рівень резистентних до антибіотиків штамів виявлено серед ізолятів *Enterococcus spp.* Тривожним є зростання частки висівання ванкоміцин резистентних ентерококів від дітей з ІМ, спричиненим як ЕБВ, так і ко-інфекцією. Відповідно до даних літератури одним з ключових чинників розвитку патологічних на слизових оболонках ротоглотки у пацієнтів з інфекційним мононуклеозом є *Candida albicans*, яку виявляють практично у кожного четвертого хворого [5]. При цьому часто гриби висівають в асоціації з ентерококами (у 20% хворих), або з грамнегативними бактеріями у (40%

дітей). у 2002 році було проведено дослідження [6], що описує виявлення грибової мікробіоти із застосуванням методу 6s секвенування РНК, що дало змогу засвідчити широку різновидність грибків і описуючи їх як галофільні дріжджі.

Біохімічними показниками деструктивних змін у тканинах мигдаликів є наростання активності ЛДГ слини. Оскільки джерелом утворення ферменту в слині є некроз та дисплазія епітеліальних клітин слизової оболонки ротової порожнини. Таким чином вивчення слинного профілю дає нам уявлення про стан епітелію слизової оболонки рота у дітей. Найвища активність ЛДГ спостерігається у дітей із наявною мікст інфекцією, а наявність супутньої патогенної мікрофлори на мигдаликах пацієнтів зумовлює підвищення активності ЛДГ у слині пацієнтів з ІМ.

Вагомим чинником місцевого є секреторний імуноглобулін sIgA. Завдяки циркуляції в орофарингеальному секреті відбувається постійний контакт слизових оболонок із даною сполукою, за забезпечує постійний захист ротової порожнини як входних воріт для більшості інфекційних агентів. Секреторний імуноглобулін А це білковий димер, що відноситься до класу антитіл із s-компонентом, наявність якого забезпечує стійкість молекули до ферментативного протеолізу [215] чим визначається його особливості, як медіатора нейтралізації бактерійних та вірусів агентів [326]. У дітей підгрупи 1 виявлено вищі рівні секреторного імуноглобуліну А у слині, порівняно з хворими підгрупи 2 (у яких причиною хвороби була коінфекція вірусів ЕБВ і ЦМВ. Це спостерігалось як у дітей віком від 1 до 5 років, так і у старших дітей. Водночас у дітей різних вікових груп з ІМ вміст цього імуноглобуліну в слині був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів з гострими тонзилітами (група порівняння), так концентрація sIgA у дітей віком 1–5 років підгрупи 1 була $0,41 \pm 0,07$ г/л, підгрупи 2 $0,35 \pm 0,03$ г/л, а у дітей групи порівняння $0,52 \pm 0,04$ г/л ($p \leq 0,01$). Зниження продукції sIgA може бути наслідком вірусного

ураження В-лімфоцитів та значного враження епітеліоцитів навіть при завершеному гострому запаленні.

Одним з найбільш поширених симптомів інфекційного мононуклеозу (ІМ), який спричинений Епштейн-Бар вірусом (ЕБВ), є тонзиліт, при якому в патологічний процес залучені піднебінні мигдалики, що покриваються щільним, мембраноподібним ексудатом. До складу ексудату входять бактерії, бактеріальні залишки та тканинний детрит. За даними літератури більшість мікроорганізмів, які виявлені при бактеріологічних дослідженнях слизу з мигдаликів зіву при ІМ належать до мікрофлори, яка у здорових індивідуумів заселяє поверхні мигдаликів. Разом з тим, виявляються і бета-гемолітичні стрептококи, в основному груп А, С, G, а також представники анаеробної мікрофлори – *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* [167,179].

За результатами електронної мікроскопії епітеліальних тканин слизових оболонок мигдаликів хворих з ІМ та гострим тонзилітом встановлено відмінності у локалізації кокової флори (яку за морфологічними ознаками можна типувати як стрептококи) у епітеліальних тканинах при тонзилітах різної етіології – позаклітинна локалізація бактерій при гострому бактерійному тонзиліті та внутрішньоепітеліальна при тонзилітах на тлі ІМ. Висока ступінь адгезії бактерій до епітеліальних поверхонь служить підґрунтям для масивної бактерійної колонізації, що спостерігається при ЕБВ тонзилітах з формуванням мембранозних нашарувань.

Поверхня піднебінних мигдаликів вкрита багатошаровим плоским незроговілим епітелієм, у якому відсутні війчасті клітини, що унеможлиблює використання механізму муко-циліарного кліренсу, якому належить важлива роль у саногенезі повітроносних шляхів [123, 252.]

Внутрішньоклітинна інвазія стрептококів була вперше описана ще у 1994 році LaPenta і співавт. які, використавши модель інфікування клітинної культури, продемонстрували, що *Str. pyogenes* можуть інфікувати клітини епітелію людини, які не мають здатності до фагоцитозу, з такою самою

частотою як класичні внутрішньоклітинні патогени – лістерії, хламідії чи сальмонели [221, 274]

Запальні зміни у слизовій оболонці ротоглотки також обумовлені посиленням продукції медіаторів запалення, стимуляцією чутливих нервових закінчень, розширенням кровоносних судин і збільшенням їх проникливості, інфільтрацією клітинами імунної відповіді – макрофагами, мастоцитами, лімфоцитами, поліморфонуклеарними лейкоцитами тощо. У розвитку цих процесів, безумовно, провідну роль відіграє активація опортуністичної бактерійної мікрофлори, що завжди щільно заселяє слизові оболонки ротоглотки, на тлі імунодефіциту, обумовленого герпесвірусною інфекцією [312].

ЕБВ уражаючи В-лімфоцити, призводить до зменшення продукції ними імуноглобулінів. У патогенезі тонзиліту важливу роль відіграють два типи імуноглобулінів – секреторний імуноглобулін А (sIgA), який перешкоджає бактеріям осісти на епітеліальній клітині, та IgG, який при контакті з бактеріями індукуює бактеріолізис та посилює фагоцитоз.

На сьогодні вивчено декілька механізмів стрептококової інвазії в епітеліальні та ендотеліальні клітини. SfbI та М протеїни ініціюють цей процес шляхом зв'язування фібрoneктину, який надалі взаємодіє з інтегриновими рецепторами клітинної поверхні. Кластеризація інтегринових рецепторів спричиняє агрегацію кавеол, внаслідок чого утворюються великі інвагінації плазматичної мембрани, які відтак колонізуються стрептококами. Деякі стрептококи, використовуючи зв'язаний з М-протеїном фібрoneктин, індукують комплекси вогнищового адгезії та проникають через клітинну оболонку одним з двох механізмів – застібковим (zipper-like mechanism) або мембрано-урухомлюючим (membrane ruffling) [188]. Перший механізм спрямовує стрептококи у більш безпечний для них каверно-сомальний компартмент клітини, а другий скеровує бактерії у фаголізосоми, де більшість з них знищуються.

Результати нашого дослідження свідчать що ЕБВ та β -гемолітичному стрептококу належить синергетична роль у розвитку запальних захворювань верхніх дихальних шляхів.

ЕБВ інфіковано понад 95% здорового населення, причому вірус довічно персистує в організмі особи, яка перехворіла може бути тригером різних захворювань. Відсутність до теперішнього часу чітких стандартів лікування пацієнтів з ЕБВ інфекції не додає впевненості лікарів в правильності обраної тактики. На сьогодні все ще не з'ясовано низку механізмів захворювання, онкогематологічну направленість ЕБВ, можливість формування хронічної форми інфекції, рецидивний характер захворювання, формування вторинної імунної дисфункції, імунної недостатності. З метою корекції виявлених нами порушення мікробіоценозу ротогорла у дітей з інфекційним моновірусом було запропоновано додатково ввести у лікування дітей комплексний препарат місцевої дії який вміщає лізоциму гідрохлориду та піридоксин гідрохлориду. Для проведення оцінки ефективності запропонованої терапії з групи дітей з групи хворих з ІМ, спричиненим ЕБВ було сформовано підгрупу з 27 пацієнтів (основна підгрупа). До підгрупи порівняння увійшло 19 дітей – ці хворі отримували традиційне лікування, відповідно до затверджених Протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей. Діти основної підгрупи та підгрупи порівняння були обстежені двічі – на початку лікування у клініці і на 10 добу стаціонарного лікування

Дітям основної підгрупи призначали препарат який вміщає лізоциму гідрохлориду 20 мг та піридоксин гідрохлориду 10 мг, препарат застосовувався тричі на добу, у вказаній дозі, впродовж 10 днів. Групи для визначення ефективності запропонованого лікування були сформовані таким чином, що за основними антропометричними показниками на час початку лікування у клініці, за масою і довжиною тіла при народженні, характером вигодовування, тривалістю грудного вигодовування, захворюваністю на

перших місяцях життя пацієнти основної підгрупи і підгрупи порівняння вірогідно не відрізнялися.

Результати аналізу тривалості основних симптомів хвороби показали, що більшість симптомів, характерних для ІМ у дітей основної підгрупи утримувалися статистично достовірно коротше, порівняно з підгрупою пацієнтів, які отримували лише базисне лікування. Ще більш чітку позитивну динаміку ми спостерігали при дослідженні симптомів ураження слизової оболонки ротогорла. Гіперемія слизових ротогорла, гіпертрофія мигдаликів зіву, гнусяв'їть голосу і (або) хропіння достовірно коротше утримувались у дітей основної підгрупи, порівняно з підгрупою порівняння. Винятком серед симптомів ураження ротогорла був наліт на мигдаликах зіву який спостерігався приблизно з однаковою частотою у дітей обох підгруп і його тривалість у пацієнтів була $4,48 \pm 0,62$ днів та $5,05 \pm 0,72$ днів.

У дітей, які отримували рекомендоване нами лікування спостерігалась краща динаміка нормалізації змін у ЗАК, зокрема на 10 день лікування медіана загальної кількості лейкоцитів у хворих підгрупи 1 становила $8,13 [8,15-14,23] \cdot 10^9/\text{л}$ і була статистично достовірно меншою ніж у дітей підгрупи порівняння $10,27 [7,45-12,00] \cdot 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). Слід зазначити, що до початку лікування достовірних відмінностей при порівнянні основних показників ЗАК у дітей обох підгруп ми не виявили. В динаміці лікування у пацієнтів обох підгруп зменшувався відносний вміст лімфоцитів і водночас наростав вміст нейтрофілів у периферичній крові. Позитивну динаміку було встановлено при аналізі результатів бактеріологічного дослідження із поверхні слизової піднебінних мигдаликів у дітей основної підгрупи. Так, у дітей які отримували додатково препарат, який містив лізоцим, щільність колонізації піогенним стрептококом зменшилася від $2,40 \pm 1,06$ до $1,12 \pm 0,26 \text{ lgKYO/мл}$ ($p < 0,05$), тоді як у дітей порівняльної групи цей показник майже не змінився ($2,13 \pm 0,40$ проти $2,63 \pm 0,22 \text{ lgKYO/мл}$, $p < 0,05$). Колонізація золотистим стафілококом у дітей підгрупи 1 зменшилась у 1,8 раз і на 10 добу лікування становила

1,12±0,26 ІгКУО/мл. Аналогічно більш ніж вдвічі знизалась колонізація іншими представниками патогенних мікроорганізмів: *Enterobacter aerogenes*, *Streptococcus pneumoniae*. У хворих підгрупи 2 в динаміці як частота виділення патогенних, умовно патогенних мікроорганізмів так і ступінь їх колонізації у більшості випадків достовірно не відрізнялись від результатів бактеріологічного дослідження на початку стаціонарного лікування

З огляду на позитивну динаміку основних симптомів захворювання комплексний препарат, який вміщує лізоцим в дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, є патогенетично обґрунтованим. Побічних дій, індивідуальної непереносимості препарату, алергічних реакцій у хворих виявлено не було.

ВИСНОВКИ

На сьогоднішній день не втрачає актуальності питання діагностики та лікування інфекційного мононуклеозу у дітей, оскільки показники захворюваності невпинно зростають з кожним роком.

1. Виявлені клінічні особливості інфекційного мононуклеозу в дітей і відмінності його перебігу залежно від етіології захворювання. ІМ зумовлений ВЕБ характеризувався гострим початком хвороби (81,3%), субфебрильною й фебрильною лихоманкою, яка тривала в середньому $6,1 \pm 0,5$ днів, лімфаденопатією (100%), тонзилітом (85,9%), гнусаєвістю (85,9%), гепатомегалією (89,1%), спленомегалією (95,8%), переважно середньотяжким перебігом (94,4%). Дітям з ІМ спричиненого коінфекцією вірусів були частіше притаманні симптоми інтоксикації (79,7%), гіпертермія тривалістю $4,5 \pm 0,4$ днів, тонзиліт (95,7%), гнусавий голос (91,3%), гепатомегалія (84,1%), спленомегалія (66,5%). Біохімічні ознаки ураження гепатоцитів виявлено у 25% хворих з ЕБВ ІМ і 30% пацієнтів з ІМ спричиненим коінфекцією вірусів ЕБВ і ЦМВ, водночас більш виражені біохімічні маркери ураження печінки спостерігались у пацієнтів з ЕБВ мононуклеозом, порівняно з хворими у яких причиною мононуклеозу була коінфекція вірусів; це достовірно вищі концентрації білірубіну в крові ($20,1 \pm 3,2$ мкмоль/л і $15,9 \pm 3,0$ мкмоль/л, $p < 0,05$), вищий рівень АЛТ ($65,4 \pm 8,2$ Од/л і $33,5 \pm 4,6$ Од/л, $p < 0,01$), тимолової проби $6,7 \pm 1,2$ Од і $5,8 \pm 2,0$ Од, $p < 0,05$ відповідно).

2. Мікробіота ротоглотки у дітей з ІМ характеризується широким спектром грам позитивних патогенів – піогенного стрептококу, пневмококу, а також золотистого стафілококу, цьому сприяє глибоке проникнення вірусної інфекції в епітеліальну тканину і пошкодження її. У дітей з ЕБВ ІМ порушення мікробіоценозу слизової мигдаликів характеризується надмірним ростом бактерій-аеробів, що зумовлює підвищення концентрації масляної кислоти у слині ($M_e = 0,06$ [0,02–0,10] мг/г; для хворих з ІМ викликаного коінфекцією

ЕБВ та ЦМВ притаманний дисбіоз мигдаликів, з надмірним ростом анаеробних патогенів які спричиняють підвищення концентрації оцтової кислоти у слині ($M_e=0,41$ [0,32–0,58] мг/г. У тканинах мигдаликів дітей з ІМ спостерігаються деструктивні зміни, біохімічними маркерами яких є висока активність лактатдегідрогенази слини. У дітей з ІМ спричиненим коінфекцією вірусів активність цього ферменту становила 523,08 [220,0 – 796,5] Од і 1,8 рази перевищувала аналогічний показник дітей з ЕБВ ІМ і у 2 рази – дітей з гострими тонзилітами.

3.Однією з причини дисбіозу ротоглотки є індуковане вірусом зниження продукції секреторного імуноглобуліну А, концентрація якого у слині дітей підгрупи 1 становила $0,27\pm0,04$ г/л, підгрупи 2 – $0,21\pm0,06$ г/л, ці показники були достовірно нижчими ніж у дітей групи порівняння ($0,48\pm0,05$ г/л, $p<0,01$).

4. Ризик колонізації патогенною мікрофлорою слизових оболонок піднебінних мигдаликів у дітей з ІМ зумовлений ЕБВ є високим у дівчаток ($OR=2,00$), дітей старших 10-річного віку ($OR=1,14$), у хворих з виразним гіпертермічним синдромом ($OR=1,55$), з гепатомегалією ($OR=1,78$) і у пацієнтів, у яких виявлено понад 10 мононуклеарів у мазку крові ($OR=1,22$).

5.Результати проведених електронно-мікроскопічних досліджень виявили відмінності у локалізації кокової флори (яку за морфологічними ознаками можна типувати як стрептококи) у епітеліальних тканинах при тонзилітах різної етіології – позаклітинна локалізація бактерій при гострому бактерійному тонзиліті та внутрішньоепітеліальна при тонзилітах на тлі ІМ, що свідчить про синергетичну роль EBV та стрептококів при ураженнях верхніх дихальних шляхів у дітей з ІМ. Високий ступінь адгезії бактерій до епітеліальних тканин, що підтверджено результатами гістологічних досліджень, служить підґрунтям для масивної бактерійної колонізації, це характерно для ЕБВ тонзилітах з формуванням мембранозних нашарувань.

6. Встановлено кращу позитивну динаміку перебігу захворювання (за основними симптомами захворювання, динамікою показників ЗАК) у дітей,

які окрім стандартної терапії отримували комплексний препарат, який вміщує лізоцим. Ефективність призначення препаратів лізоциму підтверджено і за результатами бактеріологічних досліджень слизу мигдаликів, так щільність колонізації піогенним стрептококом в динаміці зменшилася вдвічі – від $2,40 \pm 1,06$ lgKYO/мл до $1,12 \pm 0,26$ lgKYO/мл ($p < 0,05$), тоді як у дітей групи порівняння цей показник в динаміці хвороби зріс від $2,13 \pm 0,40$ lgKYO/мл до $2,63 \pm 0,22$ lgKYO/мл.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендуємо до групи високого ризику колонізації патогенною мікрофлорою слизових оболонок піднебінних мигдаликів при інфекційному моновірусі відносити дівчаток, дітей старших 10-річного віку, хворих з виразним гіпертермічним синдромом, з гепатомегалією а також пацієнтів, у яких виявлено понад 10 моновірусів периферичній крові.
2. З метою корекції дисбіозу слизової оболонки мигдаликів рекомендуємо у комплексне лікування хворих з інфекційними моновірусом включати комплексний препарат для орального застосування, який вміщує лізоцим та піридоксину гідрохлорид.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Баранова И.П., Курмаева Д.Ю., Лесина О.Н. Диагностическое значение клинико–лабораторн їх признаков инфекционного мононуклеоза. Детские инфекции. 2013;12(3):51-55.
2. Баранова И.П., Курмаева Д.Ю., Лесина О.Н. Клинические особенности инфекционного мононуклеоза в зависимости от возраста и этиологии заболевания. Детские инфекции. 2010. № 4. С. 25–28.
3. Бельская Людмила Владимировна, Сарф Е.А., & Косенок В.К (2018). Корреляционн іе взаимосвязи состава слюн і и плазм і крови в норме. Клиническая лабораторная диагностика, 63 (8), 477–482.
4. Бобрук, С. В. (2017). Особливості перебігу та удосконалення лікування інфекційного мононуклеозу у дітей з урахуванням мікробіоценозу та місцевого імунітету слизових оболонок орофарингеальної зони
5. Божко А. В. Терапия болевого синдрома в горле: мнение практикующего отоларинголога.Consilium medicum. 2008. Т. 2. № 9. С. 9–11.
6. Боковая Т.А.Герпесвируси іе инфекции у детей: современн іе возможности терапии. Лечащий врач. 2015. № 6. С. 37–39.
7. Борисов Л. Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. Учебник. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2001. — 736 с.
8. Виговська О.В. Герпесвірусні інфекції у дітей: класифікація, клінічні форми, прояви, соціально-медичні аспекти. Дитячий лікар. 2016.
9. Виговська О.В., Kramarev, S. A., Doroshenko, V. O., & Shpak, I. V (2012). Инфекционн ій мононуклеоз Эпштейна-Барр вирусной

- етиології у дітей: вопрос і етіології, патогенеза, иммуногенеза, лечения. Практикуючий лікар, (4), 29–34.
10. Видовий профіль мікробних чинників нозокоміальних інфекцій / [Ю. Конечний, Ю. Скуратівський, І. Тимчук та ін.]. // Праці НТШ Медичні науки, . – 2019. – С. 56–64.
 11. Викулов Г.Х. Герпесвирус и инфекции человека в новом вирусе Эпштейна-Барр. Мистецтво лікування. 2005. №5. С.8–12.
 12. Возіанова Ж.І., Глей А.І., Інфекційний моновулеоз, спричинений Волгоградский научно-медицинский журнал. 2011. № 2. С. 26–31.
 13. Дослідження стану клітинного складу та імуноглобулінового спектру ротоглоткового секрету після застосування мукозальних вакцин у хворих на хронічний тонзиліт та пацієнтів після тонзилектомії / Д. І. Заболотний, О. І. Тинітовська, В. І. Левандовська, І. В. Фараон, О. Ф. Мельников // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2018. – № 4. – 14 С. 29–34
 14. Дроздова Наіля Фаритовна, & Фазілов Вільдан Хайруллаевич (2018). Інфекційний моновулеоз, обумовлений вірусом Епштейна - Барр: клініко-патогенетическі аспекти (обзор літератури). Вестник современной клинической медицины, 11 (3), 59–65.
 15. Зарецька, А. В. Епідеміологія, сучасні особливості діагностики, клінічного перебігу, корекції патологічних зрушень та прогноз інфекційного моновулеозу герпесвірусної етіології в дітей.
 16. Імунопатогенез Епштейн-Барр вірусної інфекції у дітей / О. В. Виговська, С. О. Крамарьов, Н. М. Тарадій [та ін.]. // Современная педиатрия. –2013. – № 8. – С.44– 49.
 17. Краснов В.В. //Инфекційний моновулеоз. Клиника, диагностика, современні принципи і лечения. Сб.ст. - Санкт-Петербург Нижний Новгород. - 2003. – 44 с.

- 18.Литвинко Наталья (2017). Биокатализатор і молекулярная диагностика. Наука и инновации, 11 (177). С.57-63.
- 19.М.В. Кривцова, М.В. Ніколайчук: «Екологія мікроорганізмів». Навчальний посібник. – 2011. – 184 с
- 20.М.В.Окружнов, В.О. Бойко. Актуальная инфектология. 2015. №1(6). С.15-20.
- 21.Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш. и др. Клинические форм і хронической Эпштейн-Барр-вирусной инфекции: вопрос і диагностики и лечения // Лечащий врач. - 2003. - № 9. - С.32-38.
- 22.Мікробна контамінація носоглотки у дітей із хронічним тонзилітом і гастроезофагеальною рефлюксною хворобою / Л. М. Боярська, Л. В. Гребенюк, К. О. Іванова, В. В. Ахтирський // Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 650-655 DOI: DOI: 10.14739/2310-1210.2019.5.179441
- 23.МОЗ України. Бактеріологія і вірусологія: Нормативно— директивні правові документи / МОЗ України., 2014. – 772 с
- 24.Наговиц іна Е.Б (2016). Современн іе подход і к диагностике и лечению инфекционного мононуклеоза Эпштейна - Барр-вирусной этиологии. Дальневосточн ій медицинский журнал, (3). С. 45-50.
- 25.Надрага, О. Б., & Клименко, Х. П (2017). Епштейн—Барр і цитомегаловірусна інфекція у дітей. Современная педиатрия, (7), 7-11.
- 26.Наказу МОЗ України від 05.04.2007 N 167 «Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів"
- 27.Незгода І.І., Бобрук С.В. Рівень порушення місцевого імунітету слизових ротової порожнини у дітей хворих на інфекційний мононуклеоз. Інфекційні хвороби. 2017. №2 (88). С. 27-31.

28. Незгода І.І., Бобрук С.В. Клініко-лабораторна характеристика проявів інфекційного моновірусу у дітей. Інфекційні хвороби. 2016. №2. С.35-39. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2016.2.6519>
29. Незгода І.І., Науменко О.М., Нікульченко О.В. ЛЕТКІ ЖИРНІ КИСЛОТИ ЯК МЕТАБОЛІЧНІ МАРКЕРИ ПОРУШЕННЯ МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКУ ПРИ РОТАВІРУСНІЙ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ. Інфекційні хвороби. 2019 №3. С.24-32. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.3.10632>
30. О. Л. Личковська, & Г. М. Мельничук (2017). Дослідження коротколанцюгових жирних кислот – метаболітів пародонтопатогенної мікрофлори – як діагностичних маркерів стану мікробіоценозу ротової порожнини. Український стоматологічний альманах, (1), С.14-18.
31. П.М. Скрипников, Г.М. Силенко, Б.Ю. Силенко, М.В. Хребор, & А.І. Сидорова (2014). ФАКТОРИ ГОМЕОСТАЗУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ В НОРМІ ТА ПРИ ДЕФІЦИТІ СЕКРЕТОРНОГО IgA. Український стоматологічний альманах, (2).
32. Палійчук І. В. Роль мікробіоценозу ротової порожнини та факторів місцевого імунітету в патогенезі розвитку протезного стоматиту / І. В. Палійчук. // СОВРЕМЕННАЯ СТОМАТОЛОГИЯ. – 2015. – №3. – С. 90–93
33. Савичук Н. Колонізаційна резистентність порожнини рота / Н.О. Савичук. // український медичний часопис. – 2012. – №4.
34. САЛІВОДІАГНОСТИКА: РЕАЛІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ / [О. І. Залюбовська, Т. І. Тюпка, В. В. Зленко та ін.]. // ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА. – 2016. – №47. – С. 16–19.
35. Симованьян Э. Н., Денисенко В. Б., Бовтало Л. Ф., Григорян А. В. Эпштейна–Барр-вирусная инфекция у детей: современный подход к диагностике и лечению // Лечащий Врач. 2007. - № 7. - С. 36-41.

- 36.Сміян О. І. Конспект лекцій з курсу дитячі інфекційні хвороби [Електронний ресурс]. / О. І. Сміян, Т. П. Бинда // Сумський державний університет. – 2003. – Режим доступу до ресурсу: <http://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/2489>
- 37.Сорокман, Т. В., Попелюк, Н. О., & Швигар, Л. В (2018). Атипові форми гострої Епштейна—Барр-вірусної інфекції в дітей. Актуальна інфектологія, (6,№ 2), 83-86.
- 38.Терьошин В. О. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ / В. О. Терьошин, Я. Л. Юган. // Інфекційні хвороби. – 2014. – С. 5–13.
- 39.Эпидемиологическая и клинко-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза у детей / [Ю. П. Харченко, А. В. Зарецкая, И. В. Юрченко та ін.]. // Современная педиатрия. – 2018. – №92. – С. 60–64.].
- 40.Abbott, R. J., Pachnio, A., Pedroza-Pacheco, I., Leese, A. M., Begum, J., Long, H. M., Croom-Carter, D., Stacey, A., Moss, P., Hislop, A. D., Borrow, P., Rickinson, A. B., & Bell, A. I (2017). Asymptomatic Primary Infection with Epstein-Barr Virus: Observations on Young Adult Cases. Journal of virology, 91(21), e00382-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.00382-17>
- 41.Abdulnoor, M., Khodai-Booran, N., Pietrzyk, J., Paton, T., Casallo, G., & Allen, U (2018). 657. Epstein–Barr Virus Genetic Diversity in Blood vs. Saliva Samples From Patients with Infectious Mononucleosis. Open Forum Infectious Diseases, 5(Suppl 1), S238. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy210.664>
- 42.Abdulnoor, M., Khodai-Booran, N., Schechter, T., Paton, T., Casallo, G., & Allen, U. D (2019). 1778. Epstein–Barr Virus Genetic Diversity: Evaluation of BZLF1 Variants among Bone Marrow Transplant Patients

- and Individuals with Infectious Mononucleosis. *Open Forum Infectious Diseases*, 6(Suppl 2), S655. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz360.1641>
43. Abe, K., Takahashi, A., Fujita, M., Imaizumi, H., Hayashi, M., Okai, K., & Ohira, H (2018). Dysbiosis of oral microbiota and its association with salivary immunological biomarkers in autoimmune liver disease. *PloS one*, 13(7), e0198757. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198757>
 44. Abu Bakar M, McKimm J, Haque SZ, Majumder MAA, Haque M. Chronic tonsillitis and biofilms: a brief overview of treatment modalities. *J Inflamm Res*. 2018 Sep 5;11:329-337. doi: 10.2147/JIR.S162486. Erratum in: *J Inflamm Res*. 2018 Sep 28;11:375. PMID: 30233227; PMCID: PMC6134941.
 45. AbuSalah, M., Gan, S. H., Al-Hatamleh, M., Irekeola, A. A., Shueb, R. H., & Yean Yean, C (2020). Recent Advances in Diagnostic Approaches for Epstein-Barr Virus. *Pathogens* (Basel, Switzerland), 9(3), 226. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030226>
 46. Agha, N. H., Baker, F. L., Kunz, H. E., Spielmann, G., Mylabathula, P. L., Rooney, B. V., Mehta, S. K., Pierson, D. L., Laughlin, M. S., Markofski, M. M., Crucian, B. E., & Simpson, R. J (2020). Salivary antimicrobial proteins and stress biomarkers are elevated during a 6-month mission to the International Space Station. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 128(2), 264–275. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00560.2019>
 47. Ahmed, S. I., Aziz, K., Gul, A., Samar, S. S., & Bareeqa, S. B (2019). Risk of Multiple Sclerosis in Epstein-Barr Virus Infection. *Cureus*, 11(9), e5699. <https://doi.org/10.7759/cureus.5699>
 48. Altschuler, EL. Antiquity of Epstein-Barr virus, Sjögren's syndrome, and Hodgkin's disease--historical concordance and discordance [Электронный ресурс]. / Altschuler, EL // *Journal of the National Cancer*

- Institute . – 1991. – Режим доступа до ресурсу:
doi:10.1093/jnci/91.17.1512A.
49. Amado F, Lobo MJ, Domingues P, Duarte JA, Vitorino R. Salivary peptidomics. *Expert Rev Proteomics*. 2010;7(5):709-721. doi:10.1586/epr.10.48
 50. Anders Fugl. Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice [Электронный ресурс]. / Anders Fugl, Christen Lykkegaard Andersen // *BMC Family Practice*. – 2019. – Режим доступа до ресурсу:
<https://bmcfampract.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12875-019-0954-3#ref-CR5>.
 51. Andrei, G., Trompet, E., & Snoeck, R (2019). Novel Therapeutics for Epstein-Barr Virus. *Molecules* (Basel, Switzerland), 24(5), 997. <https://doi.org/10.3390/molecules24050997>
 52. Arnold, J. C., & Nizet, V (2018). Pharyngitis. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 202–208.e2. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40181-4.00027-X>
 53. Asakawa, M., Takeshita, T., Furuta, M., Kageyama, S., Takeuchi, K., Hata, J., Ninomiya, T., & Yamashita, Y (2018). Tongue Microbiota and Oral Health Status in Community-Dwelling Elderly Adults. *mSphere*, 3(4), e00332-18. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00332-18>
 54. Aslan, N., Watkin, L. B., Gil, A., Mishra, R., Clark, F. G., Welsh, R. M., Ghersi, D., Luzuriaga, K., & Selin, L. K (2017). Severity of Acute Infectious Mononucleosis Correlates with Cross-Reactive Influenza CD8 T-Cell Receptor Repertoires. *mBio*, 8(6), e01841-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.01841-17>
 55. Assaad, S. N., Meheissen, M. A., Elsayed, E. T., Alnakhal, S. N., & Salem, T. M (2020). Study of Epstein-Barr virus serological profile in Egyptian patients with Hashimoto's thyroiditis: A case-control study.

- Journal of clinical & translational endocrinology, 20, 100222.
<https://doi.org/10.1016/j.jcte.2020.100222>
56. Aygun, D., Kuskucu, M. A., Sahin, S., Adrovic, A., Barut, K., Yıldız, M., ... Kasapcopur, O (2020). Epstein–Barr virus, cytomegalovirus and BK polyomavirus burden in juvenile systemic lupus erythematosus: correlation with clinical and laboratory indices of disease activity. *Lupus*, 29(10), 1263–1269. <https://doi.org/10.1177/0961203320940029>
57. Ayoub HM, Gregory RL, Tang Q, Lippert F. Comparison of human and bovine enamel in a microbial caries model at different biofilm maturations. *J Dent*. 2020;96:103328. doi:10.1016/j.jdent.2020.103328
58. Ba, H., Xu, L., Peng, H., Lin, Y., Li, X., Wang, H., & Qin, Y (2019). Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection With Systemic Vasculitis and Pulmonary Arterial Hypertension in a Child. *Frontiers in pediatrics*, 7, 219. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00219>
59. Baker, C. R., & Kona, S (2019). Spontaneous splenic rupture in a patient with infectious mononucleosis. *BMJ case reports*, 12(9), e230259. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-230259>
60. Balfour, H. H., Jr, Odumade, O. A., Schmeling, D. O., Mullan, B. D., Ed, J. A., Knight, J. A., Vezina, H. E., Thomas, W., & Hogquist, K. A (2013). Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *The Journal of infectious diseases*, 207(1), 80–88. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis646>
61. Balfour, H. H., Jr, Schmeling, D. O., & Grimm-Geris, J. M (2020). The promise of a prophylactic Epstein-Barr virus vaccine. *Pediatric research*, 87(2), 345–352. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0591-5>
62. Barros, M., Vera-Lozada, G., Segges, P., Hassan, R., & Niedobitek, G (2019). Revisiting the Tissue Microenvironment of Infectious Mononucleosis: Identification of EBB Infection in T Cells and Deep

- Characterization of Immune Profiles. *Frontiers in immunology*, 10, 146.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00146>
63. Batista, T., Chaiben, C. L., Penteado, C., Nascimento, J., Ventura, T., Dionizio, A., Rosa, E., Buzalaf, M., & Azevedo-Alanis, L. R (2019). Salivary proteome characterization of alcohol and tobacco dependents. *Drug and alcohol dependence*, 204, 107510.
64. Bauer, G., Höfler, P., & Zur Hausen, H (1982). Epstein-Barr virus induction by a serum factor. I. Induction and cooperation with additional inducers. *Virology*, 121(1), 184–194. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(82\)90128-3](https://doi.org/10.1016/0042-6822(82)90128-3)
65. Bel'skaya, L. V., Sarf, E. A., Kosenok, V. K., & Gundyrev, I. A (2020). Biochemical Markers of Saliva in Lung Cancer: Diagnostic and Prognostic Perspectives. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 10(4), 186. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10040186>
66. Bergallo, M., Gambarino, S., Pinon, M., Barat, V., Montanari, P., Daprà, V., Galliano, I., & Calvo, P. L (2017). EEB-encoded microRNAs profile evaluation in pediatric liver transplant recipients. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 91, 36–41. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.04.002>
67. Berlot, G., Tomasini, A., Zandonà, L., Leonardo, E., Bussani, R., & Zarrillo, N (2018). Fatal Septic Shock in a Patient with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated with an Infectious Mononucleosis. *Case reports in critical care*, 2018, 9756050. <https://doi.org/10.1155/2018/9756050>
68. Bobruk, S. V. (2018) 'Laktoferrin, yak pokaznik zapal'nogo procesu pri infekcijnomu mononukleozi u ditej.'. *Visnik Vinnicz'kogo naczional'nogo medichnogo universitetu*, (22 1, 83-86. http://nbuv.gov.ua/UJRN/vvnmu_2018_22_1_18 [In Ukrainian]

69. Bolis, V., Karadedos, C., Chiotis, I., Chaliasos, N., & Tsabouri, S (2016). Atypical manifestations of Epstein-Barr virus in children: a diagnostic challenge. *Jornal de pediatria*, 92(2), 113–121. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2015.06.007>
70. Bornkamm, G. W., & Hammerschmidt, W (2001). Molecular virology of Epstein–Barr virus. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 356(1408), 437-459.
71. Bravender. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis.,/Bravender // *Adolescent medicine: state of the art reviews*. – 2010.- №21(2).- P.251–264.
72. Byrne, A., Bush, R., Johns, F., & Upadhyay, K (2020). Limited Utility of Serology and Heterophile Test in the Early Diagnosis of Epstein-Barr Virus Mononucleosis in a Child after Renal Transplantation. *Medicines (Basel, Switzerland)*, 7(4), 21. <https://doi.org/10.3390/medicines7040021>
73. Çağlar, İ., Topal, S., Çokboz, M., Düzgöl, M., Kara, A., Bayram, S. N., Apa, H., & Devrim, İ (2019). Clinical features and laboratory findings in children hospitalized with acute Epstein-Barr virus infection: a crosssectional study in a tertiary care hospital. *The Turkish journal of pediatrics*, 61(3), 368–373. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2019.03.008>
74. Cameron D, Hock QS, Kadim M, et al. Probiotics for gastrointestinal disorders: Proposed recommendations for children of the Asia&Pacific region. *World J Gastroenterol*. 2017;23(45):7952—7964.
75. Cao, P., Zhang, M., Wang, W., Dai, Y., Sai, B., Sun, J., Wang, L., Wang, F., Li, G., & Xiang, J (2017). Fluorescence in situ hybridization is superior for monitoring Epstein Barr viral load in infectious mononucleosis patients. *BMC infectious diseases*, 17(1), 323. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2412-y>

76. Cattaneo, L., Milani, G. P., Lava, S. A., Kottanattu, L., Renzi, S., Faré, P., Bianchetti, M. G., & Vanoni, F (2019). Visceral serositis in acute Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Minerva medica*, 10.23736/S0026-4806.19.06047-6. Advance online publication. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.19.06047-6>
77. Çelik, T., Çelik, Ü., Tolunay, O., Kömür, M., Başpınar, H., Yılmaz, C., Mert, G., & Yıldızdaş, D (2015). Epstein-Barr virus encephalitis with substantia nigra involvement. *Journal of pediatric neurosciences*, 10(4), 401–403. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.174436>
78. Ceraulo, A. S., & Bytowski, J. R (2019). Infectious Mononucleosis Management in Athletes. *Clinics in sports medicine*, 38(4), 555–561. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2019.06.002>
79. Chabay, P., Lens, D., Hassan, R., Rodríguez Pinilla, S. M., Valvert Gamboa, F., Rivera, I., Huamán Garaicoa, F., Ranuncolo, S. M., Barrionuevo, C., Morales Sánchez, A., Scholl, V., De Matteo, E., Preciado, M. V., & Fuentes-Pananá, E. M (2020). Lymphotropic Viruses EBB, KSHV and HTLV in Latin America: Epidemiology and Associated Malignancies. A Literature-Based Study by the RIAL-CYTED. *Cancers*, 12(8), E2166. <https://doi.org/10.3390/cancers12082166>
80. chaired by Jim O'Neill. Review on antimicrobial resistance. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations [Internet]; 2019. Available from: <https://amr-review.org/Publications.html>
81. Chen, L., Chen, X., Yao, W., Wei, X., Jiang, Y., Guan, J., Liu, X., Xie, Y., Lu, H., Qian, J., Zhang, Z., Wu, L., & Lin, X (2020). Dynamic Distribution and Clinical Value of Peripheral Lymphocyte Subsets in Children with Infectious Mononucleosis. *Indian journal of pediatrics*, 10.1007/s12098-020-03319-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03319-7>

- 82.Chervenkoff, J. V., Rajak, S. N., Brittain, P. G., Wright, D. A., & Barrett, V. J (2015). Case report: a diagnostically challenging conjunctival mass caused by the Epstein-Barr virus. *BMC ophthalmology*, 15, 129. <https://doi.org/10.1186/s12886-015-0111-2>
- 83.Chiba, F. Y., Sumida, D. H., Moimaz, S., Chaves Neto, A. H., Nakamune, A., Garbin, A., & Garbin, C (2019). Periodontal condition, changes in salivary biochemical parameters, and oral health-related quality of life in patients with anorexia and bulimia nervosa. *Journal of periodontology*, 90(12), 1423–1430. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0053>
- 84.Ciccarese, G., Trave, I., Herzum, A., Parodi, A., & Drago, F (2020). Dermatological manifestations of Epstein-Barr virus systemic infection: a case report and literature review. *International journal of dermatology*, 10.1111/ijd.14887. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/ijd.14887>
- 85.Cinbis, M., & Aysun, S (1992). Alice in Wonderland syndrome as an initial manifestation of Epstein-Barr virus infection. *The British journal of ophthalmology*, 76(5), 316. <https://doi.org/10.1136/bjo.76.5.316>
- 86.Cohen J. I (2018). Vaccine Development for Epstein-Barr Virus. *Advances in experimental medicine and biology*, 1045, 477–493. https://doi.org/10.1007/978-981-10-7230-7_22
- 87.Cohen, J. I., Dropulic, L., Hsu, A. P., Zerbe, C. S., Krogmann, T., Dowdell, K., Hornung, R. L., Lovell, J., Hardy, N., Hickstein, D., Cowen, E. W., Calvo, K. R., Pittaluga, S., & Holland, S. M (2016). Association of GATA2 Deficiency With Severe Primary Epstein-Barr Virus (EBV) Infection and EBV-associated Cancers. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 63(1), 41–47. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw160>
- 88.Cohen, J. I., Iwatsuki, K., Ko, Y. H., Kimura, H., Manoli, I., Ohshima, K., Pittaluga, S., Quintanilla-Martinez, L., & Jaffe, E. S (2020). Epstein-

- Barr virus NK and T cell lymphoproliferative disease: report of a 2018 international meeting. *Leukemia & lymphoma*, 61(4), 808–819.
<https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1699080>
89. Cohen, J. I., Iwatsuki, K., Ko, Y. H., Kimura, H., Manoli, I., Ohshima, K., Pittaluga, S., Quintanilla-Martinez, L., & Jaffe, E. S (2020). Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Diminishes the Frequency of CD56^{dim}NKG2A⁺KIR⁻ NK Cells and Contributes to Suboptimal Control of EBB in Immunosuppressed Children With Post-transplant Lymphoproliferative Disorder. *Frontiers in immunology*, 11, 1231.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01231>
 90. Cruz-Muñoz ME, Fuentes-Pananá EM. Beta and Gamma Human Herpesviruses: Agonistic and Antagonistic Interactions with the Host Immune System. *Front Microbiol*. 2018 Jan 5;8:2521. doi: 10.3389/fmicb.2017.02521. PMID: 29354096; PMCID: PMC5760548.
 91. Cytopathogenic agent resembling human salivary gland virus recovered from tissue cultures of human adenoids / ROWE WP, HARTLEY JW, WATERMAN S та ін.]. // *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.). – 1956. – №92. – С. 418–424.
 92. Daddow LY. An abbreviated method of the double lead stain technique. *J Submicrosc Cytol*. 1986. 18(1): 221-224.
 93. Danstrup, C. S., & Klug, T. E (2019). Low rate of co-infection in complicated infectious mononucleosis. *Danish medical journal*, 66(9), A5564.
 94. Davis, N. L., King, C. C., & Kourtis, A. P (2017). Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth defects research*, 109(5), 336–346.
<https://doi.org/10.1002/bdra.23601>
 95. de Cassan, S., Thompson, M. J., Perera, R., Glasziou, P. P., Del Mar, C. B., Heneghan, C. J., & Hayward, G (2020). Corticosteroids as standalone

- or add-on treatment for sore throat. The Cochrane database of systematic reviews, 5(5), CD008268. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008268.pub3>
96. De Paor, M., O'Brien, K., Fahey, T., & Smith, S. M (2016). Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever). The Cochrane database of systematic reviews, 12(12), CD011487. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011487.pub2>
97. De Paschale, M., & Clerici, P (2012). Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. World journal of virology, 1(1), 31–43. <https://doi.org/10.5501/wjv.v1.i1.31>
98. Delecluse, S., Tsai, M. H., Shumilov, A., Bencun, M., Arrow, S., Beshirova, A., Cottignies-Calamarte, A., Lasitschka, F., Bulut, O. C., Münz, C., Zeier, M., Behrends, U., & Delecluse, H. J (2019). Epstein-Barr Virus Induces Expression of the LPAM-1 Integrin in B Cells In Vitro and In Vivo. Journal of virology, 93(5), e01618-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.01618-18>
99. Dematapitiya, C., Perera, C., Chinthaka, W., Senanayaka, S., Tennakoon, D., Ameer, A., Ranasinghe, D., Warriyapperuma, U., Weerathna, S., & Satharasinghe, R (2019). Cold type autoimmune hemolytic anemia- a rare manifestation of infectious mononucleosis; serum ferritin as an important biomarker. BMC infectious diseases, 19(1), 68. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3722-z>
100. den Besten, G., van Eunen, K., Groen, A. K., Venema, K., Reijngoud, D. J., & Bakker, B. M (2013). The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. Journal of lipid research, 54(9), 2325–2340. <https://doi.org/10.1194/jlr.R036012>
101. Deng, S. Y., Chen, M., Wang, X. D., Guo, X., Wu, K., & Zhang, X (2018). Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi, 26(4), 1210–1214. <https://doi.org/10.7534/j.issn.1009-2137.2018.04.044>

102. Deo, P. N., & Deshmukh, R (2019). Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*, 23(1), 122–128. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_304_18
103. Devkota, K., He, M., Liu, M. Y., Li, Y., & Zhang, Y. W (2018). Increasing Epstein-Barr virus infection in Chinese children: A single institutional based retrospective study. *F1000Research*, 7, 1211. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15544.2>
104. Dewan K, Chatterjee T, Bharadwaj R. Postmortem diagnosis of fulminant infectious mononucleosis. *J Med Soc* 2017;31:56-8
105. Dibek Misirlioglu, E., Guvenir, H., Ozkaya Parlakay, A., Toyran, M., Tezer, H., Catak, A. I., & Kocabas, C. N (2018). Incidence of Antibiotic-Related Rash in Children with Epstein-Barr Virus Infection and Evaluation of the Frequency of Confirmed Antibiotic Hypersensitivity. *International archives of allergy and immunology*, 176(1), 33–38. <https://doi.org/10.1159/000481988>
106. Dittfeld, A., Gwizdek, K., Michalski, M., & Wojnicz, R (2016). A possible link between the Epstein-Barr virus infection and autoimmune thyroid disorders. *Central-European journal of immunology*, 41(3), 297–301. <https://doi.org/10.5114/ceji.2016.63130>
107. Djaoud, Z., Guethlein, L. A., Horowitz, A., Azzi, T., Nemat-Gorgani, N., Olive, D., Nadal, D., Norman, P. J., Münz, C., & Parham, P (2017). Two alternate strategies for innate immunity to Epstein-Barr virus: One using NK cells and the other NK cells and $\gamma\delta$ T cells. *The Journal of experimental medicine*, 214(6), 1827–1841. <https://doi.org/10.1084/jem.20161017>
108. Dratva, J., Caviezel, S., Schaffner, E., Bettschart, R., Kuenzli, N., Schindler, C., Schmidt-Trucksäss, A., Stolz, D., Zemp, E., & Probst-Hensch, N (2015). Infectious diseases are associated with carotid intima media thickness in adolescence. *Atherosclerosis*, 243(2), 609–615. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.021>

109. Dunmire S.K., Hogquist K.A., Balfour H.H. (2015) Infectious Mononucleosis. In: Münz C. (eds) Epstein Barr Virus Volume 1. Current Topics in Microbiology and Immunology, vol 390. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8_9
110. Dunmire, S. K., Odumade, O. A., Porter, J. L., Reyes-Genere, J., Schmeling, D. O., Bilgic, H., .. & Hogquist, K. A (2014). Primary EBB infection induces an expression profile distinct from other viruses but similar to hemophagocytic syndromes. *PloS one*, 9(1), e85422.
111. Dunmire, S. K., Verghese, P. S., & Balfour, H. H., Jr (2018). Primary Epstein-Barr virus infection. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 102, 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.03.001>
112. E. Klemola. Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis [Электронный ресурс]. / E. Klemola // *British Medical Journal*. – 1965. – Режим доступа до ресурсу: doi: 10.1136/bmj.2.5470.1099].
113. E. Pfeiffer. Drüsenfieber / E. Pfeiffer. // *Jahrbuch für Kinderheilkunde und physische Erziehung*, Wien. – 1889. – №29. – С. 257–264., F. Graser. Hundert Jahre Pfeiffersches Drüsenfieber [Электронный ресурс]. / F. Graser // Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York. – 1991. – Режим доступа до ресурсу: DOI: 10.1055/s-2007-1025428.
114. Edelbrock, R. M., Thapa, B., Fritz, M. A., Recinos, P., & Borghei-Razavi, H (2019). Primary Infectious Mononucleosis Masquerading as Post-operative Fever in a Young Patient with Cemento-ossifying Fibroma of the Skull Base. *Cureus*, 11(12), e6327. <https://doi.org/10.7759/cureus.6327>
115. Edwards, R. H., Dekroon, R., & Raab-Traub, N (2019). Alterations in cellular expression in EBB infected epithelial cell lines and tumors. *PLoS pathogens*, 15(10), e1008071. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008071>

116. Ekuni, D., Yamane-Takeuchi, M., Kataoka, K., Yokoi, A., Taniguchi-Tabata, A., Mizuno, H., Miyai, H., Uchida, Y., Fukuhara, D., Sugiura, Y., Tomofuji, T., & Morita, M (2017). Validity of a New Kit Measuring Salivary Dehydrogenase Level for Screening Gingivitis. *Disease markers*, 2017, 9547956. <https://doi.org/10.1155/2017/9547956>
117. Endriz, J., Ho, P. P., & Steinman, L (2017). Time correlation between mononucleosis and initial symptoms of MS. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 4(3), e308. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000308>
118. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-third informational supplement // CLSI document M100-S23. — 2013. — Vol. 33, № 1. —P. 104—109. <https://eucast.org/>
119. Evans AS. The history of infectious mononucleosis: 189–95. / Evans AS. // *The American Journal of the Medical Sciences* . – 1974. – №267. – С. 189–195. Режим доступа до ресурсу: doi:10.1097/00000441-197403000-00006
120. Faden H, Callanan V, Pizzuto M, Nagy M, Wilby M, Lamson D, Wrotniak B, Juretschko S, St George K. The ubiquity of asymptomatic respiratory viral infections in the tonsils and adenoids of children and their impact on airway obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016 Nov;90:128-132. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.09.006. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27729119; PMCID: PMC7132388.
121. Fafi-Kremer, S., Morand, P., Brion, J. P., Pavese, P., Baccard, M., Germi, R., Genoulaz, O., Nicod, S., Jolivet, M., Ruigrok, R. W., Stahl, J. P., & Seigneurin, J. M (2005). Long-term shedding of infectious epstein-barr virus after infectious mononucleosis. *The Journal of infectious diseases*, 191(6), 985–989. <https://doi.org/10.1086/428097>

122. Feder, H. M., Jr, & Rezuze, W. N (2020). Infectious mononucleosis diagnosed by Downey cells: sometimes the old ways are better. *Lancet* (London, England), 395(10219), 225. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32962-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32962-9)
123. Feller L, Altini M, Khammissa RA, Chandran R, Bouckaert M, Lemmer J. Oral mucosal immunity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013. 116(5): 576-583. doi: 10.1016/j.oooo.2013.07.013. PMID: 24119522.
124. Fernbach, D. J., & Starling, K. A (1972). Infectious mononucleosis. *Pediatric clinics of North America*, 19(4), 957–968. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)32776-6](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)32776-6)
125. Filatova, E. N., Anisenkova, E. V., Presnyakova, N. B., & Utkin, O. V (2016). DR3 regulation of apoptosis of naive T-lymphocytes in children with acute infectious mononucleosis. *Acta microbiologica et immunologica Hungarica*, 63(3), 339–357. <https://doi.org/10.1556/030.63.2016.007>
126. Foreman, B. H., Mackler, L., & Malloy, E. D (2005). Clinical inquiries. Can we prevent splenic rupture for patients with infectious mononucleosis?. *The Journal of family practice*, 54(6), 547–548.
127. Fota-Markowska, H., Rolla-Szczepańska, R., Chudnicka, A. M., & Modrzewska, R. (2002). Profile of microorganisms isolated in nasopharyngeal swabs from the patients with acute infectious mononucleosis. *Wiadomosci Lekarskie* (Warsaw, Poland: 1960), 55(3-4), 150-157. <https://europepmc.org/article/med/12181999>
128. Fota-Markowska, H., Rolla-Szczepańska, R., Chudnicka, A. M., & Modrzewska, R (2002). Charakterystyka drobnoustrojów izolowanych z błon śluzowych jamy nosowo-gardłowej u chorych z mononukleoza zakaźna [Profile of microorganisms isolated in nasopharyngeal swabs from the patients with acute infectious mononucleosis]. *Wiadomosci lekarskie* (Warsaw, Poland : 1960), 55(3-4), 150–157.

129. Fota-Markowska, H., Rolla-Szczepańska, R., Chudnicka, A., Grabska-Modrzewska, M., & Dominik, A (2004). Candidosis of the pharyngeal mucosa in patients with infectious mononucleosis. *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska. Sectio D: Medicina*, 59(1), 200–203.
130. Fountain H. Alfred S. Evans, 78, Expert On Origins of Mononucleosis [Электронный ресурс]. / Henry Fountain // The New York Times. – Режим доступа до ресурсу: <https://www.nytimes.com/1996/01/25/us/alfred-s-evans-78-expert-on-origins-of-mononucleosis.html?auth=link-dismiss-google1tap> Lennon Paul. Management of infectious mononucleosis [Электронный ресурс]. / Lennon Paul. – 2018. – Режим доступа до ресурсу: <http://hdl.handle.net/10344/7846>
131. Fourcade, G., Germi, R., Guerber, F., Lupo, J., Baccard, M., Seigneurin, A., Semenova, T., Morand, P., & Epaulard, O (2017). Evolution of EBV seroprevalence and primary infection age in a French hospital and a city laboratory network, 2000-2016. *PloS one*, 12(4), e0175574.
132. Freeman, A. M., & Matto, P (2020). Adenopathy. In StatPearls. StatPearls Publishing.
133. Fugl, A., & Andersen, C. L (2019). Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice. *BMC family practice*, 20(1), 62. <https://doi.org/10.1186/s12875-019-0954-3>
134. G den Besten, G., van Eunen, K., Groen, A. K., Venema, K., Reijngoud, D. J., & Bakker, B. M (2013). The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of lipid research*, 54(9), 2325–2340. <https://doi.org/10.1194/jlr.R036012>
135. Gallone, M. S., Astuto, L., Mastorilli, G., Tamma, R., Ascatigno, L., Sinesi, D., Notarnicola, A., & Tafuri, S (2016). Risk of infectious mononucleosis among agonistic swimmers: a cross-sectional study. *Annali di igiene : medicina preventiva e di comunita*, 28(6), 404–408. <https://doi.org/10.7416/ai.2016.2122>

136. Gantuz, M., Lorenzetti, M. A., Chabay, P. A., & Preciado, M. V (2017). A novel recombinant variant of latent membrane protein 1 from Epstein Barr virus in Argentina denotes phylogeographical association. *PloS one*, 12(3), e0174221. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174221>
137. Gao, L., Ai, J., Xie, Z., Zhou, C., Liu, C., Zhang, H., & Shen, K (2015). Dynamic expression of viral and cellular microRNAs in infectious mononucleosis caused by primary Epstein-Barr virus infection in children. *Virology journal*, 12, 208. <https://doi.org/10.1186/s12985-015-0441-y>
138. García-Peris, M., Jiménez Candel, M. I., Mañes Jiménez, Y., Pariente Martí, M., González Granda, D., & Calvo Rigual, F (2019). Primoinfección por el virus de Epstein-Barr en niños sanos [Epstein-Barr virus primary infection in healthy children]. *Anales de pediatria (Barcelona, Spain : 2003)*, 90(6), 376–385. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.09.003>
139. García-Vázquez, J., Plácido Paías, R., & Portillo Márquez, M (2018). Splenic infarction due a common infection. Infarto esplénico debido a una infección común. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*, 36(9), 593–595. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.09.007>
140. Gares, V., Panico, L., Castagne, R., Delpierre, C., & Kelly-Irving, M (2017). The role of the early social environment on Epstein Barr virus infection: a prospective observational design using the Millennium Cohort Study. *Epidemiology and infection*, 145(16), 3405–3412. <https://doi.org/10.1017/S0950268817002515>
141. Gerber-Mora, R., Y Lillo, V. P., Moreno-Silva, R., & González-Arriagada, W (2020). Fine needle cytology features of an atypical presentation of infectious mononucleosis. *Journal of oral and maxillofacial pathology* : JOMFP, 24(Suppl 1), S139–S142. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_80_17
142. Gevkaliuk, N., Sydliaruk, N., Pynda, M., Pudiak, V., & Krupey, V. (2018). Condition of non-specific resistance of oral mucous membrane in

- children with viral influenza stomatitis in the concept of malt-system. Georgian medical news, (280-281), 34–40. url/ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30204091/>
143. Giacomini, E., Perrone, V., Alessandrini, D., Paoli, D., Nappi, C., & Degli Esposti, L. (2021). Evidence of Antibiotic Resistance from Population-Based Studies: A Narrative Review. *Infection and drug resistance*, 14, 849–858. <https://doi.org/10.2147/IDR.S289741>
 144. Glenda C. Faulkner, Andrew S. Krajewski and Dorothy H. CrawfordA The infectious mononucleosis and outs of EBB infection // *Trends in Microbiology*. 2000; 8: 185–189
 145. González-Hernández JM, Jiménez-Reyes P, Cerón JJ, et al. Response of Muscle Damage Markers to an Accentuated Eccentric Training Protocol: Do Serum and Saliva Measurements Agree? [published online ahead of print, 2020 Aug 12]. *J Strength Cond Res*. 2020;10.1519/JSC.0000000000003777.
 146. Gotoh, K., Ito, Y., Maruo, S., Takada, K., Mizuno, T., Teranishi, M., Nakata, S., Nakashima, T., Iwata, S., Goshima, F., Nakamura, S., & Kimura, H (2011). Replication of Epstein-Barr virus primary infection in human tonsil tissue explants. *PloS one*, 6(10), e25490. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025490>
 147. Grandjean Lapierre, S., Vallières, E., Rabaamad, L., Labrecque, M., Chartrand, C., & Renaud, C (2016). Evaluation of the abbot ArchitectTM epstein-barr virus viral capsid antigen IgM, viral capsid antigen IgG and nuclear antigen IgG assays in a pediatric and adult population. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 81, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.05.008>
 148. Gray, P. E., Shadur, B., Russell, S., Mitchell, R., Buckley, M., Gallagher, K., Andrews, I., Thia, K., Trapani, J. A., Kirk, E. P., & Voskoboinik, I (2017). Late-Onset Non-HLH Presentations of Growth

- Arrest, Inflammatory Arachnoiditis, and Severe Infectious Mononucleosis, in Siblings with Hypomorphic Defects in UNC13D. *Frontiers in immunology*, 8, 944. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00944>
149. Greydanus, D. E., & Merrick, J (2019). Infectious mononucleosis: be aware of its lethality!. *International journal of adolescent medicine and health*, 31(1), /j/ijamh.2019.31.issue-1/ijamh-2018-0284/ijamh-2018-0284.xml. <https://doi.org/10.1515/ijamh-2018-0284>
 150. Grimm, J. M., Schmeling, D. O., Dunmire, S. K., Knight, J. A., Mullan, B. D., Ed, J. A., Brundage, R. C., Hogquist, K. A., & Balfour, H. H., Jr (2016). Prospective studies of infectious mononucleosis in university students. *Clinical & translational immunology*, 5(8), e94. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.48>
 151. Guz, O., Kuznetsov, S., Olkhovska, O., & Olkhovska, V (2019). THE VALUE OF QUANTITY OF STREPTOCOCCI ON THE NASAL AND OROPHARYNGEAL MUCOSA ON THE FORMATION OF THE CELLULAR IMMUNITY IN CHILDREN WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS. *Georgian medical news*, (287), 57–60.
 152. Hakamifard, A., & Saffaei, A (2020). Meropenem Induced Skin Drug Eruption in Infectious Mononucleosis: Immunological Phenomena or Non-immunological Phenomena?. *Oman medical journal*, 35(1), e102. <https://doi.org/10.5001/omj.2020.20>
 153. Halac E (2016). Infección por Ehrlichia en un niño: características clínicas y revisión de la bibliografía [Ehrlichia infection in a child: clinical findings and review of the literature]. *Archivos argentinos de pediatría*, 114(3), e199–e200. <https://doi.org/10.5546/aap.2016.e199>
 154. Han, X., Xu, P., Duan, X., Liu, Y., Zhang, J., & Xu, H (2019). High mean platelet volume-to-platelet count ratio as a diagnostic maker for increased risk of liver function damage in pediatric patients with infectious

- mononucleosis in China. *Experimental and therapeutic medicine*, 18(6), 4523–4527. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8104>
155. Hara, T., Matsui, H., & Shimizu, H (2014). Suppression of microbial metabolic pathways inhibits the generation of the human body odor component diacetyl by *Staphylococcus* spp. *PloS one*, 9(11), e111833. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111833>
 156. Harvey, J. M., Broderick, G., Bowie, A., Barnes, Z. M., Katz, B. Z., O'Gorman, M., Vernon, S. D., Fletcher, M. A., Klimas, N. G., & Taylor, R (2016). Tracking post-infectious fatigue in clinic using routine Lab tests. *BMC pediatrics*, 16, 54. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0596-8>
 157. Hasibi, M., Zargar, M., & Asadollahi-Amin, A. (2021). Infectious Mononucleosis Complicated with Bilateral Peritonsillar Abscess and Splenic Infarction. *Case reports in infectious diseases*, 2021, 6623834. <https://doi.org/10.1155/2021/6623834>
 158. Hattori, F., Kawamura, Y., Miura, H., Kozawa, K., Ihira, M., & Yoshikawa, T (2019). 2323. Clinical Characteristics and Disease Burden of Epstein–Barr Virus and Four β -Herpes Viruses Infections in Children Visiting Emergency Room. *Open Forum Infectious Diseases*, 6(Suppl 2), S797. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz360.2001>
 159. He, H. L., Wang, M. C., & Huang, W. T (2013). Infectious mononucleosis mimicking malignant T-cell lymphoma in the nasopharynx: a case report and review of the literature. *International journal of clinical and experimental pathology*, 6(1), 105–109.
 160. He, X. T., Lee, C. H., Wu, P. W., & Wang, C. C (2020). Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis causing upper airway obstruction in a child with a history of adenoid hypertrophy. *Pediatrics and neonatology*, 61(1), 127–128. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.09.010>
 161. Hedström, A. K., Huang, J., Brenner, N., Butt, J., Hillert, J., Waterboer, T., Kockum, I., Olsson, T., & Alfredsson, L (2020). Smoking and Epstein-

- Barr virus infection in multiple sclerosis development. Scientific reports, 10(1), 10960. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67883-w>
162. Hedström, A. K., Huang, J., Michel, A., Butt, J., Brenner, N., Hillert, J., Waterboer, T., Kockum, I., Olsson, T., & Alfredsson, L (2020). High Levels of Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen-1-Specific Antibodies and Infectious Mononucleosis Act Both Independently and Synergistically to Increase Multiple Sclerosis Risk. *Frontiers in neurology*, 10, 1368. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01368>
 163. Henle G. Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis [Электронный ресурс]. / Henle G, Henle W, Diehl W. – 1967. – Режим доступа до ресурсу: <https://www.pnas.org/content/59/1/94>.
 164. Henry H Balfour, Jr. Infectious mononucleosis [Электронный ресурс]. / Henry H Balfour, Jr, Samantha K Dunmire, Kristin A Hogquist // *Clinical&Translational immunology*. – 2015. – Режим доступа до ресурсу: doi: 10.1038/cti.2015.1.
 165. Heo, D. H., Baek, D. Y., Oh, S. M., Hwang, J. H., Lee, C. S., & Hwang, J. H (2017). Splenic infarction associated with acute infectious mononucleosis due to Epstein-Barr virus infection. *Journal of medical virology*, 89(2), 332–336. <https://doi.org/10.1002/jmv.24618>
 166. Herold, J., & Grimaldo, F (2020). Epstein-Barr Virus-induced Jaundice. *Clinical practice and cases in emergency medicine*, 4(1), 69–71. <https://doi.org/10.5811/cpcem.2019.10.45049>
 167. Hettegger, P., Huber, J., Paßecker, K., Soldo, R., Kegler, U., Nöhammer, C., & Weinhäusel, A (2019). High similarity of IgG antibody profiles in blood and saliva opens opportunities for saliva based serology. *PloS one*, 14(6), e0218456. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218456>

168. Hillman J. D (1978). Lactate dehydrogenase mutants of Streptococcus mutans: isolation and preliminary characterization. *Infection and immunity*, 21(1), 206–212. <https://doi.org/10.1128/IAI.21.1.206-212.1978>
169. Hillman, J. D., Brooks, T. A., Michalek, S. M., Harmon, C. C., Snoep, J. L., & van Der Weijden, C. C (2000). Construction and characterization of an effector strain of Streptococcus mutans for replacement therapy of dental caries. *Infection and immunity*, 68(2), 543–549. <https://doi.org/10.1128/iai.68.2.543-549.2000>
170. Houldcroft C. J (2019). Human Herpesvirus Sequencing in the Genomic Era: The Growing Ranks of the Herpetetic Legion. *Pathogens* (Basel, Switzerland), 8(4), 186. <https://doi.org/10.3390/pathogens8040186>
<https://europepmc.org/article/med/30958288>
171. Houen G, Trier NH. Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021;11:587380. Published 2021 Jan 7. doi:10.3389/fimmu.2020.587380
172. Hoover K, Higginbotham K. Epstein Barr Virus. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 11, 2021.
173. Hu, Z., Zheng, X., Zeng, W., Wang, H., Yang, H., & Fan, Y (2020). Dynamically Expressed miR-BART16 Functions as a Suppressor of CAND1 in Infectious Mononucleosis Caused by Epstein-Barr Virus in Children. *Annals of clinical and laboratory science*, 50(3), 371–377.
174. Huang, C. B., George, B., & Ebersole, J. L (2010). Antimicrobial activity of n-6, n-7 and n-9 fatty acids and their esters for oral microorganisms. *Archives of oral biology*, 55(8), 555–560. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2010.05.009>
175. Hughes, A. M., Ponsonby, A. L., Dear, K., Dwyer, T., Taylor, B. V., van der Mei, I., Valery, P. C., Ausimmune Investigator Group, & Lucas, R. M (2020). Childhood infections, vaccinations, and tonsillectomy and risk of first clinical diagnosis of CNS demyelination in the Ausimmune Study.

- Multiple sclerosis and related disorders, 42, 102062.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102062>
176. Hutt-Fletcher L. M (2007). Epstein-Barr virus entry. *Journal of virology*, 81(15), 7825–7832. <https://doi.org/10.1128/JVI.00445-07>
 177. Iglesias-Velázquez, Ó., López-Pintor, R. M., González-Serrano, J., Casañas, E., Torres, J., & Hernández, G (2020). Salivary LDH in oral cancer and potentially malignant disorders: a systematic review and meta-analysis. *Oral diseases*, 10.1111/odi.13630. Advance online publication.
 178. Im, J. H., Chung, M. H., Park, Y. K., Kwon, H. Y., Baek, J. H., Lee, S. Y., & Lee, J. S (2020). Antinuclear antibodies in infectious diseases. *Infectious diseases (London, England)*, 52(3), 177–185.
<https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1690676>
 179. Imai, K., Inoue, H., Tamura, M., Cueno, M. E., Inoue, H., Takeichi, O., Kusama, K., Saito, I., & Ochiai, K (2012). The periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* induces the Epstein-Barr virus lytic switch transactivator ZEBRA by histone modification. *Biochimie*, 94(3), 839–846.
 180. Isabel Fernández Escapa, Tsute Chen, Yanmei Huang, Prasad Gajare, Floyd E Dewhirst, and Katherine P Lemon. New insights into human nostril microbiome from the expanded Human Oral Microbiome Database (eHOMD): a resource for species-level identification of microbiome data from the aerodigestive tract. DOI: 10.1128/mSystems.00187-18. Online Open Access: <https://msystems.asm.org/content/3/6/e00187-18>
 181. Ishii, T., Sasaki, Y., Maeda, T., Komatsu, F., Suzuki, T., & Urita, Y (2019). Clinical differentiation of infectious mononucleosis that is caused by Epstein-Barr virus or cytomegalovirus: A single-center case-control study in Japan. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 25(6), 431–436.
<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.01.012>

182. Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion disease [Электронный ресурс]. / CRAIG JM, MACAULEY JC, WELLER TH, WIRTH P // Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.). – 1957. – Режим доступа до ресурсу: DOI: 10.3181/00379727-94-22841.
183. Ito, Y., Suzuki, M., Kawada, J., & Kimura, H (2016). Diagnostic values for the viral load in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic active Epstein-Barr virus disease. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 22(4), 268–271. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.11.002>
184. Jabłońska, A., Studzińska, M., Szenborn, L., Wiśniewska-Ligier, M., Karlikowska-Skwarnik, M., Gęsicki, T., & Paradowska, E (2020). TLR4 896A/G and TLR9 1174G/A polymorphisms are associated with the risk of infectious mononucleosis. *Scientific reports*, 10(1), 13154. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70129-4>
185. Jacobs, B. M., Giovannoni, G., Cuzick, J., & Dobson, R (2020). Systematic review and meta-analysis of the association between Epstein–Barr virus, multiple sclerosis and other risk factors. *Multiple Sclerosis Journal*. <https://doi.org/10.1177/1352458520907901>
186. Javaraiah RK, David CM, Namitha J, Tiwari R, Benakanal P. Evaluation of Salivary Lactate Dehydrogenase as a Prognostic Biomarker in Tobacco Users with and without Potentially Malignant Disorders of the Oral Cavity. *South Asian J Cancer*. 2020;9(2):93-98. [doi:10.1055/s-0040-1721174](https://doi.org/10.1055/s-0040-1721174)
187. Janani MK, Malathi J, Appaswamy A, Singha NR, Madhavan HN. A hospital based pilot study on Epstein-Barr virus in suspected infectious mononucleosis pediatric patients in India. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2015 Oct;9(10):1133-1138. DOI: 10.3855/jidc.6199.

188. Jason, L. A., Katz, B., Gleason, K., McManimen, S., Sunnquist, M., & Thorpe, T (2017). A Prospective Study of Infectious Mononucleosis in College Students. *International journal of psychiatry (Overland Park)*, 2(1), <http://www.opastonline.com/wp-content/uploads/2017/01/a-prospective-study-of-infectious-mononucleosis-in-college-students-IJP-17-016.pdf>.
189. Jeong, J. E., Kim, K. M., Jung, H. L., Shim, J. W., Kim, D. S., Shim, J. Y., Park, M. S., & Park, S. K (2018). Acute Gastritis and Splenic Infarction Caused by Epstein-Barr Virus. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*, 21(2), 147–153. <https://doi.org/10.5223/pghn.2018.21.2.147>
190. Jiang, L., Wu, X. J., Huang, J. B., Chen, C., Xu, H. G., & Xue, H. M (2020). *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi*, 28(2), 646–651. <https://doi.org/10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2020.02.048>
191. Jiang, S. Y., Yang, J. W., Shao, J. B., Liao, X. L., Lu, Z. H., & Jiang, H (2016). Real-time polymerase chain reaction for diagnosing infectious mononucleosis in pediatric patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*, 88(5), 871–876. <https://doi.org/10.1002/jmv.24402>
192. Jin, Y. Y., Zhou, W., Tian, Z. Q., & Chen, T. X (2016). Variable clinical phenotypes of X-linked lymphoproliferative syndrome in China: Report of five cases with three novel mutations and review of the literature. *Human immunology*, 77(8), 658–666. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2016.06.005>
193. Johansson, A. K., Norring, C., Unell, L., & Johansson, A (2015). Eating disorders and biochemical composition of saliva: a retrospective matched case-control study. *European journal of oral sciences*, 123(3), 158–164. <https://doi.org/10.1111/eos.12179>
194. Joshi, P. S., & Golgire, S (2014). A study of salivary lactate dehydrogenase isoenzyme levels in patients with oral leukoplakia and squamous cell carcinoma by gel electrophoresis method. *Journal of oral and*

- maxillofacial pathology : JOMFP, 18(Suppl 1), S39–S44.
<https://doi.org/10.4103/0973-029X.141342>
195. Kadia, B. M., Ekabe, C. J., & Agborndip, E (2017). Primary care challenges of an obscure case of "Alice in Wonderland" syndrome in a patient with severe malaria in a resource-constrained setting: a case report. *BMC infectious diseases*, 17(1), 789. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2918-3>
 196. Kafaie, J., Al Balushi, A., Kim, M., & Pestronk, A (2017). Clinical and Laboratory Profiles of Idiopathic Small Fiber Neuropathy in Children: Case Series. *Journal of clinical neuromuscular disease*, 19(1), 31–37. <https://doi.org/10.1097/CND.0000000000000178>
 197. Kakalacheva, K., Regenass, S., Wiesmayr, S., Azzi, T., Berger, C., Dale, R. C., Brilot, F., Münz, C., Rostasy, K., Nadal, D., & Lünemann, J. D (2016). Infectious Mononucleosis Triggers Generation of IgG Auto-Antibodies against Native Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein. *Viruses*, 8(2), 51. <https://doi.org/10.3390/v8020051>
 198. Kamakura, T., Hiraki, A., & Kikuchi, M (2016). Transient seizure-related MRI abnormalities in a child with primary Epstein-Barr virus infection. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*, 58(6), 525–527. <https://doi.org/10.1111/ped.12844>
 199. Katz, B. Z., Collin, S. M., Murphy, G., Moss-Morris, R., Wyller, V. B., Wensaas, K. A., Hautvast, J., Bleeker-Rovers, C. P., Vollmer-Conna, U., Buchwald, D., Taylor, R., Little, P., Crawley, E., White, P. D., & Lloyd, A (2018). The International Collaborative on Fatigue Following Infection (COFFI). *Fatigue : biomedicine, health & behavior*, 6(2), 106–121. <https://doi.org/10.1080/21641846.2018.1426086>
 200. Katz, B. Z., Reuter, C., Lupovitch, Y., Gleason, K., McClellan, D., Cotler, J., & Jason, L. A (2019). A Validated Scale for Assessing the Severity

- of Acute Infectious Mononucleosis. *The Journal of pediatrics*, 209, 130–133.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.01.035>
201. Kaul, V., Weinberg, K. I., Boyd, S. D., Bernstein, D., Esquivel, C. O., Martinez, O. M., & Krams, S. M (2018). Dynamics of Viral and Host Immune Cell MicroRNA Expression during Acute Infectious Mononucleosis. *Frontiers in microbiology*, 8, 2666.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02666>
 202. Kazama, I., Miura, C., & Nakajima, T (2016). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Quickly Resolve Symptoms Associated with EBB-Induced Infectious Mononucleosis in Patients with Atopic Predispositions. *The American journal of case reports*, 17, 84–88.
<https://doi.org/10.12659/ajcr.895399>
 203. Kharchenko Y, Zaretska A, Broshkov M. [the features of the course of infectious mononukleosis of different etiology in children]. *Georgian Medical News*. 2019 Feb(287):51-56.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30958288/>
 204. Kim, J. M., Song, C. W., Song, K. S., & Kim, J. Y (2016). Acute gastritis associated with Epstein-Barr virus infection in a child. *Korean journal of pediatrics*, 59(Suppl1),S68–S71.
<https://doi.org/10.3345/kjp.2016.59.11.S68>
 205. Kim, M. A., Labushkina, A. V., Simovanian, E. N., & Kharseeva, G. G (2015). *Klinicheskaiia laboratornaia diagnostika*, 60(11), 62–65.
 206. Kimberlin, D. W (2018). Red Book: 2018-2021 report of the committee on infectious diseases (No. Ed. 31). American academy of pediatrics.
 207. Klug TE. Peritonsillar abscess: clinical aspects of microbiology, risk factors, and the association with parapharyngeal abscess. *Dan Med J*. 2017 Mar;64(3):B5333. PMID: 28260599.
 208. Klymenko Kh. Clinical features of infectious mononucleosis in children considering the aspects of the oral microflora colonization. *The*

Scientific Heritage, 2021 Feb 60(2):29-33. doi: 10.24412/9215-0365-2021-60-2-29-33.

209. Koike, R., Nodomi, K., Watanabe, N., Ogata, Y., Takeichi, O., Takei, M., Kaneko, T., Tonogi, M., Kotani, A. I., & Imai, K (2020). Butyric Acid in Saliva of Chronic Periodontitis Patients Induces Transcription of the EBB Lytic Switch Activator BZLF1: A Pilot Study. *In vivo* (Athens, Greece), 34(2), 587–594.
210. Kojima, M., Kitamoto, Y., Shimizu, K., Matsuda, H., & Masawa, N (2008). Tonsillar lesions of infectious mononucleosis resembling MALT type lymphoma. A report of two cases. *Pathology oncology research : POR*, 14(4), 489–492. <https://doi.org/10.1007/s12253-008-9033-0>
211. Kolesnik Y, Zharkova T, Rzhevskaya O, Kvaratskheliya T, Sorokina O [CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CRITERIA FOR THE ADVERSE COURSE OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN CHILDREN]. *Georgian Medical News*. 2018 May(278):132-138.
212. Kottanattu, L., Lava, S., Helbling, R., Simonetti, G. D., Bianchetti, M. G., & Milani, G. P (2016). Pancreatitis and cholecystitis in primary acute symptomatic Epstein-Barr virus infection - Systematic review of the literature. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 82, 51–55. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.06.017>
213. Krupka, J. A., Samelska, K., Tomasik, A., Stelmaszczyk-Emmel, A., & Pawelec, K (2017). Infectious mononucleosis-like syndrome with high lymphocytosis and positive IgM EBB and IqMB antibodies in a three-year-old girl. *Central-European journal of immunology*, 42(2), 210–212. <https://doi.org/10.5114/ceji.2017.69364>
214. Kulkarni, J. D., & Pai, S. A (2019). Apoptotic lymphocytes on peripheral smear and positional parameter values (VCS data) can suggest a

- diagnosis of infectious mononucleosis. *Infectious diseases* (London, England), 51(6), 467–470. <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1588473>
215. Kumar N, Arthur CP, Ciferri C, Matsumoto ML. Structure of the secretory immunoglobulin A core. *Science*. 2020 Feb 28;367(6481):1008-1014. doi: 10.1126/science.aaz5807. Epub 2020 Feb 6. PMID: 32029686.
 216. Kuri, A., Jacobs, B. M., Vickaryous, N., Pakpoor, J., Middeldorp, J., Giovannoni, G., & Dobson, R (2020). Epidemiology of Epstein-Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom. *BMC public health*, 20(1), 912. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09049-x>
 217. Laboratory Test for Mononucleosis Developed [Электронный ресурс]. // Yale Historical Timeline – Режим доступа до ресурсу: https://publichealth.yale.edu/about/copy_of_history/timeline/.
 218. Lam, J., Azzi, T., Hui, K. F., Wong, A., McHugh, D., Caduff, N., Chan, K. H., Münz, C., & Chiang, A (2020). Co-infection of
 219. Lam, J., Hui, K. F., Ning, R. J., Xu, X. Q., Chan, K. H., & Chiang, A (2018). Emergence of CD4+ and CD8+ Polyfunctional T Cell Responses Against Immunodominant Lytic and Latent EBB Antigens in Children With Primary EBB Infection. *Frontiers in microbiology*, 9, 416. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00416>
 220. Lanska, D. J., & Lanska, J. R (2018). The Alice-in-Wonderland Syndrome. *Frontiers of neurology and neuroscience*, 42, 142–150. <https://doi.org/10.1159/000475722>
 221. LaPenta D, Rubens C, Chi E, Cleary PP. Group A streptococci efficiently invade human respiratory epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994. 91(25): 12115-9. doi: 10.1073/pnas.91.25.12115. PMID: 7991594; PMCID: PMC45387.
 222. Latour, S., & Winter, S (2018). Inherited Immunodeficiencies With High Predisposition to Epstein-Barr Virus-Driven Lymphoproliferative

- Diseases. *Frontiers in immunology*, 9, 1103.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01103>
223. Le Berre, L., Rousse, J., Gourraud, P. A., Imbert-Marcille, B. M., Salama, A., Evanno, G., Semana, G., Nicot, A., Dugast, E., Guérif, P., Adjaoud, C., Freour, T., Brouard, S., Agbalika, F., Marignier, R., Brassat, D., Laplaud, D. A., Drouet, E., Van Pesch, V., & Soullillou, J. P (2017). Decrease of blood anti- α 1,3 Galactose Abs levels in multiple sclerosis (MS) and clinically isolated syndrome (CIS) patients. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 180, 128–135. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.05.006>
 224. Lee A. C (2020). Peripheral Hemophagocytosis in Infectious Mononucleosis: Red Herring or Early Warning?. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 10.1097/MPH.0000000000001728. Advance online publication. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001728>
 225. Lee J, Chang DY, Kim SW, Choi YS, Jeon SY, Racanelli V, Kim DW, Shin EC. Age-related differences in human palatine tonsillar B cell subsets and immunoglobulin isotypes. *Clin Exp Med*. 2016 Feb;16(1):81-7. doi: 10.1007/s10238-015-0338-5. Epub 2015 Jan 25. PMID: 25618165.
 226. Lennon, P., Crotty, M., & Fenton, J. E (2015). Infectious mononucleosis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 350, h1825. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1825>
 227. Li X., Akinyemi, I. A., You, J. K., Rezaei, M. A., Li, C., McIntosh, M. T., Del Poeta, M., & Bhaduri-McIntosh, S (2020). A mechanism-based targeted screen to identify Epstein-Barr virus-directed antiviral agents. *Journal of virology*, JVI.01179-20. Advance online publication. <https://doi.org/10.1128/JVI.01179-20>
 228. Li Y, Jin L, Chen T. The Effects of Secretory IgA in the Mucosal Immune System. *Biomed Res Int*. 2020 Jan 3;2020:2032057. doi: 10.1155/2020/2032057. PMID: 31998782; PMCID: PMC6970489.

229. Li Z, Wang X, Jing F, Zhou J, Han Y. Analysis of two laboratory tests for determination of EBV-IM in children [published online ahead of print, 2021 Nov 30]. *J Med Virol.* 2021;10.1002/jmv.27490. doi:10.1002/jmv.27490
230. Lichtenegger, S., Bina, I., Roier, S., Bauernfeind, S., Keidel, K., Schild, S., Anthony, M., & Reidl, J (2014). Characterization of 193e utilization and its implication on the physiology of Haemophilus influenzae. International journal of medical microbiology : IJMM, 304(3-4), 490–498. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2014.02.010>
231. Liu M, Li Y, Zhang D, Ma C, Shi C. Detection of Epstein-Barr virus by a rapid and simple accelerated denaturation bubble-mediated strand exchange amplification method. *Anal Methods.* 2021;13(22):2519-2526. doi:10.1039/d1ay00347j
232. Liu, R. H., Li, J., Qu, N. Y., & Li, Z. P (2018). Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics, 20(12), 1030–1033. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2018.12.010>
233. Lloyd, A. M., & Reilly, B. K (2020). Infectious Mononucleosis and Upper Airway Obstruction: Intracapsular Tonsillectomy and Adenoidectomy With Microdebrider for Prompt Relief. *Ear, Nose & Throat Journal.* <https://doi.org/10.1177/0145561320930046>
234. Loebel, M., Eckey, M., Sotzny, F., Hahn, E., Bauer, S., Grabowski, P., Zerweck, J., Holenya, P., Hanitsch, L. G., Wittke, K., Borchmann, P., Ruffer, J. U., Hiepe, F., Ruprecht, K., Behrends, U., Meindl, C., Volk, H. D., Reimer, U., & Scheibenbogen, C (2017). Serological profiling of the EBB immune response in Chronic Fatigue Syndrome using a peptide microarray. *PloS one*, 12(6), e0179124. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179124>
235. Lezhenko, G. O., Usachova, O. V., Silina, Y. A., & Pakholchuk, T. M (2013). Infectious mononucleosis in children: clinical and immunological characteristics. *ACTUAL INFECTOLOGY*, (1.01), 56-60.

236. Long, H. M., Chagoury, O. L., Leese, A. M., Ryan, G. B., James, E., Morton, L. T., Abbott, R. J., Sabbah, S., Kwok, W., & Rickinson, A. B (2013). MHC II tetramers visualize human CD4+ T cell responses to Epstein-Barr virus infection and demonstrate atypical kinetics of the nuclear antigen EBNA1 response. *The Journal of experimental medicine*, 210(5), 933–949. <https://doi.org/10.1084/jem.20121437>
237. Lu, B., Yan, Y., Dong, L., Han, L., Liu, Y., Yu, J., Chen, J., Yi, D., Zhang, M., Deng, X., Wang, C., Wang, R., Wang, D., Wei, H., Liu, D., & Yi, C. (2021). Integrated characterization of SARS-CoV-2 genome, microbiome, antibiotic resistance and host response from single throat swabs. *Cell discovery*, 7(1), 19. <https://doi.org/10.1038/s41421-021-00248-3>
238. Lyu, H. T., Shen, T. T., Zheng, J. S., & Xu, H. Q (2018). *Zhongguo dang dai er ke za zhi* = Chinese journal of contemporary pediatrics, 20(7), 563–566. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2018.07.010>
239. M, A., Chatterjee, S., A, P., S, M., Davuluri, S., Ar, A. K., T, A., M, P., Cs, P., Sinha, M., Chugani, A., R, V. P., Kk, A., & R S, J (2020). Natural Killer cell transcriptome during primary EEB infection and EEB associated Hodgkin Lymphoma in children-A preliminary observation. *Immunobiology*, 225(3), 151907. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2020.151907>
240. Machón, C., Fàbrega-Ferrer, M., Zhou, D., Cuervo, A., Carrascosa, J. L., Stuart, D. I., & Coll, M (2019). Atomic structure of the Epstein-Barr virus portal. *Nature communications*, 10(1), 3891. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11706-8>
241. Machón, C., Fàbrega-Ferrer, M., Zhou, D., Cuervo, A., Carrascosa, J. L., Stuart, D. I., & Coll, M (2019). Atomic structure of the Epstein-Barr virus portal. *Nature communications*, 10(1), 3891. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11706-8>

242. Maeda, T., Sakai, H., Ozawa, N., Sugiyama, T., Takada, J., Kubota, M., Ibuka, T., Shirakami, Y., Araki, H., & Shimizu, M (2019). Acute cytomegalovirus infection in an immunocompetent patient with ulcerative colitis: A case report. *Experimental and therapeutic medicine*, 18(3), 2271–2277. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7823>
243. Magurano, F., Baggieri, M., Marchi, A., Bucci, P., Rezza, G., & Nicoletti, L (2018). Mumps clinical diagnostic uncertainty. *European journal of public health*, 28(1), 119–123. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckx067>
244. Malicka, B., Skoskiewicz-Malinowska, K., & Kaczmarek, U (2016). Salivary lactate dehydrogenase and aminotransferases in diabetic patients. *Medicine*, 95(47), e5211. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005211>
245. Mammas, I. N., Greenough, A., Theodoridou, M., Kramvis, A., Christaki, I., Koutsaftiki, C., Koutsaki, M., Portalidou, D. M., Kostagianni, G., Panagopoulou, P., Sourvinos, G., & Spandidos, D. A (2016). Current views and advances on Paediatric Virology: An update for paediatric trainees. *Experimental and therapeutic medicine*, 11(1), 6–14. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2890>
246. Manappallil, R. G., Mampilly, N., & Josphine, B (2019). Acute hepatitis due to infectious mononucleosis. *BMJ case reports*, 12(8), e229679. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-229679>
247. Maple P (2020). Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Associations with Neurological Diseases and the Need for Vaccine Development. *Vaccines*, 8(1), 35. <https://doi.org/10.3390/vaccines8010035>
248. Margaret G. Smith. Propagation in Tissue Cultures of a Cytopathogenic Virus from Human Salivary Gland Virus (SGV) Disease [Электронный ресурс]. / Margaret G. Smith // *Experimental Biology and Medicine*. – 1956. – Режим доступа до ресурсу: <https://doi.org/10.3181/00379727-92-22498>.
249. Marshall-Andon, T., & Heinz, P (2017). How to use ... the Monospot and other heterophile antibody tests. *Archives of disease in childhood*.

- Education and practice edition, 102(4), 188–193.
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311526>
250. Martina Turk, Ana Plemenitaš, The HOG pathway in the halophilic black yeast *Hortaea werneckii*: isolation of the *HOG1* homolog gene and activation of HwHog1p, *FEMS Microbiology Letters*, Volume 216, Issue 2, November 2002, Pages 193–199, <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2002.tb11435.x>
251. Masud, H., Yanagi, Y., Watanabe, T., Sato, Y., Kimura, H., & Murata, T (2019). Epstein-Barr Virus BBRF2 Is Required for Maximum Infectivity. *Microorganisms*, 7(12), 705.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms7120705>
252. Matrajt L, Gantt S, Mayer BT, Krantz EM, Orem J, Wald A, Corey L, Schiffer JT, Casper C. Virus and host-specific differences in oral human herpesvirus shedding kinetics among Ugandan women and children. *Sci Rep*. 2017. 7(1):13105. doi: 10.1038/s41598-017-12994-0. PMID: 29026166; PMCID: PMC5638921.
253. McHugh, D., Myburgh, R., Caduff, N., Spohn, M., Kok, Y. L., Keller, C. W., Murer, A., Chatterjee, B., Rühl, J., Engelmann, C., Chijioke, O., Quast, I., Shilaih, M., Strouvelle, V. P., Neumann, K., Menter, T., Dirnhofer, S., Lam, J. K., Hui, K. F., Bredl, S., ... Münz, C (2020). EBB renders B cells susceptible to HIV-1 in humanized mice. *Life science alliance*, 3(8), e202000640. <https://doi.org/10.26508/lsa.202000640>
254. Medović, R., Igrutinović, Z., Radojević-Marjanović, R., Marković, S., Rasković, Z., Simović, A., Tanasković-Nestorović, J., Radovanović, M., & Vuletić, B (2016). Clinical and laboratory differences between Epstein-Barr and cytomegalovirus infectious mononucleosis in children. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*, 144(1-2), 56–62.
<https://doi.org/10.2298/sarh1602056m>

255. Mikhaylova, E. S., Samoukina, A. M., Chernin, V. V., & Zhmakin, I. A. (2016). MICROBIOCENOSIS OF THE ORAL CAVITY AS A REFLECTION OF INTESTINAL MICROBIOTA. *Eksperimental'naiia i klinicheskaia gastroenterologiya* = Experimental & clinical gastroenterology, 12(12), 111–115 doi: 10.1111/imm.12474
256. Milbrandt, M., Winter, A. C., Nevin, R. L., Pakpahan, R., Bradwin, G., De Marzo, A. M., Elliott, D. J., Gaydos, C. A., Isaacs, W. B., Nelson, W. G., Rifai, N., Sokoll, L. J., Zenilman, J. M., Platz, E. A., & Sutcliffe, S (2017). Insight into infection-mediated prostate damage: Contrasting patterns of C-reactive protein and prostate-specific antigen levels during infection. *The Prostate*, 77(13), 1325–1334. <https://doi.org/10.1002/pros.23392>
257. Miller George. Book Review: Epstein–Barr Virus / Miller George. // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – №355. – C. 2708–2709. Sprunt T.P.V. Mononuclear leukocytosis in reaction to acute infection (infectious mononucleosis)., / Sprunt T.P.V., Evans F.A . // *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*. Baltimore. – 1920. – №31. – C. 410–417.
258. Misra A, Speicher DJ, Luinstra K, et al. Self-collected oral flocked swabs to measure prevalence of Epstein-Barr Virus antibodies and DNA amongst university students. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021;100(1):115295. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2020.115295
259. Mohseni, M., Boniface, M. P., & Graham, C (2020). Mononucleosis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
260. Moniri, A., Tabarsi, P., Marjani, M., & Doosti, Z (2017). Acute Epstein - Barr virus hepatitis without mononucleosis syndrome: a case report. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*, 10(2), 147–149.
261. Montastruc, F., Schwarz, N., Schmitt, L., & Bui, E (2012). An overview of the symptoms and typical disorders associated with Alice in Wonderland syndrome. *Neuropsychiatry*, 2(4), 281.

262. Moretti, M., Lava, S., Zraggen, L., Simonetti, G. D., Kottanattu, L., Bianchetti, M. G., & Milani, G. P (2017). Acute kidney injury in symptomatic primary Epstein-Barr virus infectious mononucleosis: Systematic review. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 91, 12–17. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.03.016>
263. Mori, F., Fili, L., Barni, S., Giovannini, M., Capone, M., Novembre, E. M., & Parronchi, P (2019). Sensitization to amoxicillin/clavulanic acid may underlie severe rashes in children treated for infectious mononucleosis. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 7(2), 728–731.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.06.022>
264. Nadraga, A., Lutsyk, A., Klymenko, K., & Khomyn, O. (2021). The investigation of bacterial adhesion of palatine tonsils epithelial cells in patient with infectious mononucleosis. *EUREKA: Health Sciences*, (3), 45-52. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001835>
265. Nadraga, O. B., and Klimenko, K. P. (2017) 'Epshtejn—Barr i citomegalovirusnaya infekciya u detej'. *Sovremennaya pediatriya*, 7(87), 7-11. doi 10.15574/SP.2017.87.7 [In Ukranian]
266. Nagata, K., Okuno, K., Ochi, M., Kumata, K., Sano, H., Yoneda, N., Ueyama, J., Matsushita, M., Kuwamoto, S., Kato, M., Murakami, I., Kanzaki, S., & Hayashi, K (2015). Production of thyrotropin receptor antibodies in acute phase of infectious mononucleosis due to Epstein-Barr virus primary infection: a case report of a child. *SpringerPlus*, 4, 456. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1236-8>
267. Naughton, P., Healy, M., Enright, F., & Lucey, B. (2021). Infectious Mononucleosis: diagnosis and clinical interpretation. *British journal of biomedical science*, 1–10. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/09674845.2021.1903683>

268. Naviglio, S., Abate, M. V., Chinello, M., & Ventura, A (2016). Splenic Infarction in Acute Infectious Mononucleosis. *The Journal of emergency medicine*, 50(1), e11–e13. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.09.019>
269. Nejad, M. S., Nejad, S. S., & Nejad, N. S (2015). Letter to the editor about Maculopapular Rash after Penicillin Injection in a Patient with Confirmed Infectious Mononucleosis. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 9(12), OL01. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/15407.6881>
270. Nevejan, L., Goegebuer, T., Mast, P., & Lemmens, A. (2021). Pyelonephritis and bacteremia caused by *Haemophilus parainfluenzae*: case-report of an unusual pathogen. *Acta Clinica Belgica*, 76, 152–154. doi:10.1080/17843286.2019.1671059.
271. Nishikawa-Nakamura, N., Okada, T., Nishimura, K., Iwai, T., Ubukata, K., Iwata, S., & Iwai, A (2017). An infant with concurrent serotype 6C invasive pneumococcal disease and infectious mononucleosis. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 23(11), 785–787. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.06.007>
272. Noor, M., Sadough, M., Chan, S., & Singh, G (2017). Splenic infarct in a patient with Infectious Mononucleosis: a rare presentation. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*, 7(4), 248–250. <https://doi.org/10.1080/20009666.2017.1361291>
273. Nozawa T, Iibushi J, Toh H, Minowa-Nozawa A, Murase K, Aikawa C, Nakagawa I. Intracellular Group A Streptococcus Induces Golgi Fragmentation To Impair Host Defenses through Streptolysin O and NAD-Glycohydrolase. *mBio*. 2021 Feb 9;12(1):e01974-20. doi: 10.1128/mBio.01974-20. PMID: 33563838; PMCID: PMC7885101.
274. Núñez-Acurio D, Bravo D, Aguayo F. Epstein-Barr Virus-Oral Bacterial Link in the Development of Oral Squamous Cell Carcinoma.

Pathogens. 2020 Dec 18;9(12):1059. doi: 10.3390/pathogens9121059.

PMID: 33352891; PMCID: PMC7765927.

275. Okuno, Y., Murata, T., Sato, Y., Muramatsu, H., Ito, Y., Watanabe, T., Okuno, T., Murakami, N., Yoshida, K., Sawada, A., Inoue, M., Kawa, K., Seto, M., Ohshima, K., Shiraishi, Y., Chiba, K., Tanaka, H., Miyano, S., Narita, Y., Yoshida, M., ... Kimura, H (2019). Defective Epstein-Barr virus in chronic active infection and haematological malignancy. *Nature microbiology*, 4(3), 404–413. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0334-0>
276. Olympia R. P (2016). School Nurses on the Front Lines of Medicine: A Student With Fever and Sore Throat. *NASN school nurse (Print)*, 31(3), 150–152. <https://doi.org/10.1177/1942602X16642252>
277. Pagano, J. S., Whitehurst, C. B., & Andrei, G (2018). Antiviral Drugs for EBB. *Cancers*, 10(6), 197. <https://doi.org/10.3390/cancers10060197>
278. Panda, A., Behura, S. S., Bhuyan, L., Dash, K. C., Kumar, V., & Mukherjee, S (2020). Assessment of lactate dehydrogenase enzyme levels in saliva and serum of oral submucous fibrosis and leukoplakia patients. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*, 24(1), 183.
279. Panigrahi, I., Dhanorkar, M., Didel, S., & Koganti, R. A (2019). Hunter syndrome with persistent thrombocytopenia. *BMJ case reports*, 12(4), e226518. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-226518>
280. Patil, A. S., Ranganath, V., Kumar, C. N., Naik, R., John, A. A., & Pharande, S. B (2020). Evaluation of salivary biomarkers of periodontitis among smokers and nonsmokers: A novel study. *Journal of family medicine and primary care*, 9(2), 1136–1142. https://doi.org/10.4103/jfmmpc.jfmmpc_937_19
281. Pawlaczyk-Kamieńska, T., Borysewicz-Lewicka, M., & Batura-Gabryel, H (2019). Salivary Biomarkers and Oral Microbial Load in Relation to the Dental Status of Adults with Cystic Fibrosis. *Microorganisms*, 7(12), 692. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7120692>

282. Pedersen, M., Asprusten, T. T., Godang, K., Leegaard, T. M., Osnes, L. T., Skovlund, E., Tjade, T., Øie, M. G., & Wyller, V (2019). Predictors of chronic fatigue in adolescents six months after acute Epstein-Barr virus infection: A prospective cohort study. *Brain, behavior, and immunity*, 75, 94–100. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.09.023>
283. Pokorska-Śpiwak, M., Niezgoda, A., Gołkowska, M., Czech-Kowalska, J., Gruszczyńska, D., Dobrzańska, A., Styczyński, J., & Marczyńska, M (2016). Recommendations for the diagnosis and treatment of ICMB infections. *Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases. Przegląd epidemiologiczny*, 70(2), 297–310.
284. Pombo, C., Wherry, E. J., Gostick, E., Price, D. A., & Betts, M. R (2015). Elevated Expression of CD160 and 2B4 Defines a Cytolytic HIV-Specific CD8+ T-Cell Population in Elite Controllers. *The Journal of infectious diseases*, 212(9), 1376–1386. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv226>
285. Rathee, K., Dhull, V., Dhull, R., & Singh, S (2015). Biosensors based on electrochemical lactate detection: A comprehensive review. *Biochemistry and biophysics reports*, 5, 35–54. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2015.11.010>
286. Rensing, M. E., van Gent, M., Gram, A. M., Hooykaas, M. J., Piersma, S. J., & Wiertz, E. J (2015). Immune evasion by Epstein-Barr virus. In *Epstein Barr Virus Volume 2* (pp. 355-381). Springer, Cham.
287. Reynolds E.S., The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy. *Journal of Cell Biology*, 17, 208–212 (1963)
288. Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. *J Cell Biol.* 1963. 17(1): 208-212. doi: 10.1083/jcb.17.1.208.
289. Rezk, E., Nofal, Y. H., Hamzeh, A., Aboujaib, M. F., AlKheder, M. A., & Al Hammad, M. F (2015). Steroids for symptom control in infectious

- mononucleosis. The Cochrane database of systematic reviews, 2015(11), CD004402. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004402.pub3>
290. Rezk, S. A., & Weiss, L. M (2019). EBV-Associated Lymphoproliferative Disorders: Update in Classification. *Surgical pathology clinics*, 12(3), 745–770. <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.03.002>
 291. Rieth KKS, Gill SR, Lott-Limbach AA, Merkley MA, Botero N, Allen PD, Miller MC. Prevalence of High-Risk Human Papillomavirus in Tonsil Tissue in Healthy Adults and Colocalization in Biofilm of Tonsillar Crypts. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Mar 1;144(3):231-237. doi: 10.1001/jamaoto.2017.2916. PMID: 29372248; PMCID: PMC5885877.
 292. Rosenfeld, N., Tasher, D., Ovadia, A., Abiri, S., & Dalal, I (2020). Kawasaki disease with a concomitant primary Epstein - Barr virus infection. *Pediatric rheumatology online journal*, 18(1), 65. <https://doi.org/10.1186/s12969-020-00459-0>
 293. Rostgaard, K., Balfour, H. H., Jr, Jarrett, R., Erikstrup, C., Pedersen, O., Ullum, H., Nielsen, L. P., Voldstedlund, M., & Hjalgrim, H (2019). Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. *PloS one*, 14(12), e0226436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226436>
 294. Rostgaard, K., Balfour, H. H., Jr, Jarrett, R., Erikstrup, C., Pedersen, O., Ullum, H., Nielsen, L. P., Voldstedlund, M., & Hjalgrim, H (2019). Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. *PloS one*, 14(12), e0226436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226436>
 295. Rühl, J., Leung, C. S., & Münz, C (2020). Vaccination against the Epstein-Barr virus. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 1–10. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03538-3>

296. Sahm, J., de Groot, K., & Schreiber, J (2020). Sulfasalazine-induced mononucleosis-like-illness and haemolysis. *Scandinavian journal of rheumatology*, 1–2. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/03009742.2020.1747533>
297. Sale, S., Carone, A. E., Fumi, M., Pancione, Y., & Rocco, V (2016). Detection of Apoptotic Lymphocytes Through Sysmex XN-1000 As a Diagnostic Marker for Mononucleosis Syndrome. *Journal of clinical laboratory analysis*, 30(5), 779–793. <https://doi.org/10.1002/jcla.21938>
298. Samuel, R., Defrisco, M., & Warriar, R (2019). A Sheep in Wolf's Clothing. *Clinical pediatrics*, 58(7), 825–827. <https://doi.org/10.1177/0009922819841140>
299. Sandman, C., & Mitchell, C (2019). Not Just a Sore Throat: A Case of Spontaneous Tonsillar Hemorrhage in Acute Mononucleosis Infection. *The Journal of emergency medicine*, 57(3), e77–e79. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2019.05.026>
300. Sanguenza-Acosta, M., & Sandoval-Romero, E (2018). Epstein-Barr virus and skin. *Anais brasileiros de dermatologia*, 93(6), 786–799. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187021>
301. Santosh, A., & Muddana, K (2020). Viral infections of oral cavity. *Journal of family medicine and primary care*, 9(1), 36–42. https://doi.org/10.4103/jfmmpc.jfmmpc_807_19
302. Sarwari, N.M., Khoury, J.D. & Hernandez, C.M.R. Chronic Epstein Barr virus infection leading to classical Hodgkin lymphoma. *BMC Hematol* 16, 19 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12878-016-0059-3>
303. Sasaki, Y., Ishii, T., Maeda, T., Mori, T., Shigeta, T., Kashiwagi, K., Komatsu, F., Yamada, A., Kijima, S., Takemoto, I., Miyazaki, T., & Urita, Y (2020). Sex difference in clinical presentation of patients with infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*,

304. Sayyahfar, S., Lavasani, A., Nateghian, A., & Karimi, A (2017). Evaluation of Lipid Profile Changes in Pediatric Patients with Acute Mononucleosis. *Infection & chemotherapy*, 49(1), 44–50.
<https://doi.org/10.3947/ic.2017.49.1.44>
305. Scarborough, M. J., Myers, K. S., Donohue, T. J., & Noguera, D. R (2020). Medium-Chain Fatty Acid Synthesis by "*Candidatus Weimeria bifida*" gen. nov., sp. nov., and "*Candidatus Pseudoramibacter fermentans*" sp. nov. *Applied and environmental microbiology*, 86(3), e02242-19.
306. Sebastian, S., Tom, A. A., Babu, J. A., & Joshy, M. (2021). Antibiotic resistance in Escherichia coli isolates from poultry environment and UTI patients in Kerala, India: A comparison study. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 75, 101614. doi: 10.1016/j.cimid.2021.101614.
307. Setoh, J., Ho, C., Yung, C. F., Tam, C., Yelen, & Tee, N (2019). Epstein-Barr Virus Seroprevalence and Force of Infection in a Multiethnic Pediatric Cohort, Singapore. *The Pediatric infectious disease journal*, 38(12), 1173–1176. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002484>
308. Sharifipour, S., & Davoodi Rad, K (2020). Seroprevalence of Epstein-Barr virus among children and adults in Tehran, Iran. *New microbes and new infections*, 34, 100641. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2019.100641>
309. Shelly A, Gupta P, Ahuja R, Srichandan S, Meena J, Majumdar T. Impact of Microbiota: A Paradigm for Evolving Herd Immunity against Viral Diseases. *Viruses*. 2020 Oct 10;12(10):1150. doi: 10.3390/v12101150. PMID: 33050511; PMCID: PMC7599628.
310. Sheybani, F., Naderi, H., Erfani, S. S., & Gharib, M (2016). A Complicated Course of Acute Viral Induced Pharyngitis, Icteric Hepatitis,

- Acalculous Cholecystitis, and Skin Rash. Case reports in medicine, 2016, 6796094. <https://doi.org/10.1155/2016/6796094>
311. Shinozuka, J., Awaguni, H., Tanaka, S., Makino, S., Maruyama, R., Inaba, T., & Imashuku, S (2016). Spontaneous Regression of Pulmonary Nodules Presenting as Epstein-Barr Virus-related Atypical Infectious Mononucleosis. Journal of pediatric hematology/oncology, 38(5), e162–e165. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000562>
 312. Silvoniemä A, Mikola E, Ivaska L, Jeskanen M, Löyttyniemi E, Puhakka T, Vuorinen T, Jartti T. Intratonsillar detection of 27 distinct viruses: A cross-sectional study. J Med Virol. 2020 Jun 30;92(12):3830–8. doi: 10.1002/jmv.26245. Epub ahead of print. PMID: 32603480; PMCID: PMC7689766.
 313. Simpson-Lourêdo, L., Silva, C., Hacker, E., Souza, N. F., Santana, M. M., Antunes, C. A., Nagao, P. E., Hirata, R., Jr, Burkovski, A., Villas Bôas, M., & Mattos-Guaraldi, A. L (2019). Detection and virulence potential of a phospholipase D-negative *Corynebacterium ulcerans* from a concurrent diphtheria and infectious mononucleosis case. *Antonie van Leeuwenhoek*, 112(7), 1055–1065. <https://doi.org/10.1007/s10482-019-01240-4>
 314. Siqueira, W. L., & Dawes, C (2011). The salivary proteome: challenges and perspectives. *Proteomics. Clinical applications*, 5(11-12), 575–579. <https://doi.org/10.1002/prca.201100046>
 315. Soderholm AT, Barnett TC, Korn O, Rivera-Hernandez T, Seymour LM, Schulz BL, Nizet V, Wells CA, Sweet MJ, Walker MJ. Group A *Streptococcus* M1T1 Intracellular Infection of Primary Tonsil Epithelial Cells Dampens Levels of Secreted IL-8 Through the Action of SpyCEP. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018 May 17;8:160. doi: 10.3389/fcimb.2018.00160. PMID: 29868516; PMCID: PMC5966554.
 316. Sohn, M. J., Cho, J. M., Moon, J. S., Ko, J. S., & Yang, H. R (2018). EBB VCA IgM and cytomegalovirus IgM dual positivity is a false positive

- finding related to age and hepatic involvement of primary Epstein-Barr virus infection in children. *Medicine*, 97(38), e12380. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012380>
317. Solomay, T. V., & Semenenko, T. A (2020). Voprosy virusologii, 65(1), 27–34. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-27-34>
 318. Sprunt T.P.V. Mononuclear leukocytosis in reaction to acute infection (infectious mononucleosis)., / Sprunt T.P.V., Evans F.A . // Bulletin of the Johns Hopkins Hospital. Baltimore. – 1920. – №31. – C. 410–417.
 319. Sridhar, S., Chung, T., Chan, J., Cheng, V., Lau, S., Yuen, K. Y., & Woo, P (2018). Emergence of Cytomegalovirus Mononucleosis Syndrome Among Young Adults in Hong Kong Linked to Falling Seroprevalence: Results of a 14-Year Seroepidemiological Study. *Open forum infectious diseases*, 5(10), ofy262. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy262>
 320. Stenfors LE, Bye HM, Räisänen S, Myklebust R. Bacterial penetration into tonsillar surface epithelium during infectious mononucleosis. *J Laryngol Otol*. 2000. 114(11): 848-852. doi: 10.1258/0022215001904149. PMID: 11144834.
 321. Stenfors, L. E., Bye, H. M., & Räisänen, S (2002). Causes for massive bacterial colonization on mucosal membranes during infectious mononucleosis: implications for acute otitis media. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 65(3), 233–240. [https://doi.org/10.1016/s0165-5876\(02\)00180-5](https://doi.org/10.1016/s0165-5876(02)00180-5)
 322. Stern, J., Miller, G., Li, X., & Saxena, D (2019). Virome and bacteriome: two sides of the same coin. *Current opinion in virology*, 37, 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2019.05.007>
 323. Stevenson P. G (2020). Immune Control of γ -Herpesviruses. *Viral immunology*, 33(3), 225–232. <https://doi.org/10.1089/vim.2019.0080>
 324. Stuempfig, N. D., & Seroy, J (2019). Monospot Test. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

325. Sudhakara, P., Gupta, A., Bhardwaj, A., & Wilson, A. (2018). Oral Dysbiotic Communities and Their Implications in Systemic Diseases. *Dentistry journal*, 6(2), 10. <https://doi.org/10.3390/dj6020010>
326. Suzuki T., Kawaguchi A., Ainai A., et al. Relationship of the quaternary structure of human secretory IgA to neutralization of influenza virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(25):7809–7814. doi: 10.1073/pnas.1503885112
327. Sykes, E. A., Wu, V., Beyea, M. M., Simpson, M., & Beyea, J. A (2020). Pharyngitis: Approach to diagnosis and treatment. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 66(4), 251–257.
328. Sylvester, J. E., Buchanan, B. K., Paradise, S. L., Yauger, J. J., & Beutler, A. I (2019). Association of Splenic Rupture and Infectious Mononucleosis: A Retrospective Analysis and Review of Return-to-Play Recommendations. *Sports health*, 11(6), 543–549. <https://doi.org/10.1177/1941738119873665>
329. Takács, A., Szűcs, D., & Terhes, G (2020). Lapedékes tonsilla gyermekkorban. Hogyan csökkenthető az indokolatlan antibiotikumfelhasználás? [Exudative tonsillitis in children. How can we reduce the unnecessary antibiotic consumption?]. *Orvosi hetilap*, 161(2), 50–55. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31618>
330. Takada, A., Shimizu, K., Nakazato, Y., Ohikata, K., Tsuchida, S., Iijima, M., & Kojima, M (2017). Infectious mononucleosis lymphadenitis resembling Kikuchi's disease: Cytological, histopathological, and immunohistological findings. *Journal of clinical and experimental hematopathology* : JCEH, 56(3), 176–178. <https://doi.org/10.3960/jslrt.56.176>
331. Tamoto, N., Nagata, K., Hara, S., Nakayama, Y., Kuwamoto, S., Matsushita, M., Kato, M., & Hayashi, K (2019). Subclinical Epstein-Barr Virus Primary Infection and Lytic Reactivation Induce Thyrotropin Receptor

Autoantibodies. *Viral immunology*, 32(9), 362–369.
<https://doi.org/10.1089/vim.2019.0086>

332. Tan, Z. H., Phua, K. B., Ong, C., & Kader, A (2015). Prolonged hepatitis and jaundice: a rare complication of paediatric Epstein-Barr virus infection. *Singapore medical journal*, 56(7), e112–e115.
<https://doi.org/10.11622/smedj.2015113>
333. Tangye, S. G., Palendira, U., & Edwards, E. S (2017). Human immunity against EBV-lessons from the clinic. *The Journal of experimental medicine*, 214(2), 269–283. <https://doi.org/10.1084/jem.20161846>
334. Tao, C., Simpson, S., Jr, Taylor, B. V., Blizzard, L., Lucas, R. M., Ponsonby, A. L., Broadley, S., AusLong/Ausimmune Investigators Group, & van der Mei, I (2018). Onset Symptoms, Tobacco Smoking, and Progressive-Onset Phenotype Are Associated With a Delayed Onset of Multiple Sclerosis, and Marijuana Use With an Earlier Onset. *Frontiers in neurology*, 9, 418. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00418>
335. Thaiss, C. A., Zmora, N., Levy, M., & Elinav, E (2016). The microbiome and innate immunity. *Nature*, 535(7610), 65–74.
<https://doi.org/10.1038/nature18847>
336. Tiguman, G., Poll, L. B., Alves, C., Pontes, G. S., Silva, M. T., & Galvao, T. F (2020). Seroprevalence of cytomegalovirus and its coinfection with Epstein-Barr virus in adult residents from Manaus: a population-based study. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 53, e20190363.
<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0363-2019>
337. Todorov, I., Gospodinova, M., Bocheva, Y., & Popcheva, G (2019). Serum amyloid A protein in the course of infectious mononucleosis. *Therapeutic advances in infectious disease*, 6, 2049936118811208.
<https://doi.org/10.1177/2049936118811208>
338. Tompkins, K., Juliano, J. J., & van Duin, D. (2021). Antimicrobial Resistance in Enterobacterales and Its Contribution to Sepsis in Sub-saharan

- Africa. *Frontiers in medicine*, 8, 615649.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.615649>
339. Tuominen, H., Collado, M. C., Rautava, J., Syrjänen, S., & Rautava, S (2019). Composition and maternal origin of the neonatal oral cavity microbiota. *Journal of oral microbiology*, 11(1), 1663084.
<https://doi.org/10.1080/20002297.2019.1663084>
340. Turk, M., Mejanelle, L., Šentjerc, M., Grimalt, J. O., Gunde-Cimerman, N., & Plemenitaš, A. (2004). Salt-induced changes in lipid composition and membrane fluidity of halophilic yeast-like melanized fungi. *Extremophiles*, 8(1), 53-6 doi: 10.1007/s00792-003-0360-5.
341. Urbaniak C, Lorenzi H, Thissen J, Jaing C, Crucian B, Sams C, Pierson D, Venkateswaran K, Mehta S. The influence of spaceflight on the astronaut salivary microbiome and the search for a microbiome biomarker for viral reactivation. *Microbiome*. 2020 Apr 20;8(1):56. doi: 10.1186/s40168-020-00830-z. PMID: 32312311; PMCID: PMC7171750.
342. Vaivanijkul, J., & Boonsiri, K (2017). Conjunctival tumor caused by Epstein-Barr virus-related infectious mononucleosis: Case report and review of literature. *Orbit (Amsterdam, Netherlands)*, 36(2), 91–94.
<https://doi.org/10.1080/01676830.2017.1279659>
343. Vali Betts, E., & Gandour-Edwards, R (2019). Infectious mononucleosis affecting sinonasal mucosa. *Blood*, 134(22), 1996.
<https://doi.org/10.1182/blood.2019002978>
344. Varıcı Balcı, F. K., Özbek, Ö. A., & Sayiner, A. A (2017). EBB serolojik tanısında atipik profil sorunu [Atypical profile problem in serological diagnosis of EBB]. *Mikrobiyoloji bulteni*, 51(4), 378–386.
<https://doi.org/10.5578/mb.58662>
345. Vinolo, M. A., Rodrigues, H. G., Nachbar, R. T., & Curi, R (2011). Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients*, 3(10), 858–876. <https://doi.org/10.3390/nu3100858>

346. Vogler, K., & Schmidt, L. S (2018). Ugeskrift for laeger, 180(20), V09170644.
347. Vyshenska, D., Lam, K. C., Shulzhenko, N., & Morgun, A (2017). Interplay between viruses and bacterial microbiota in cancer development. *Seminars in immunology*, 32, 14–24. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.05.003>
348. Wang F, Sun NN, Li LL, et al. Hepatic progenitor cell activation is induced by the depletion of the gut microbiome in mice. *Microbiologyopen*. 2019;8(10):e873. doi:10.1002/mbo3.873
349. Wang, L. W., Wang, Z., Ersing, I., Nobre, L., Guo, R., Jiang, S., Trudeau, S., Zhao, B., Weekes, M. P., & Gewurz, B. E (2019). Epstein-Barr virus subverts mevalonate and fatty acid pathways to promote infected B-cell proliferation and survival. *PLoS pathogens*, 15(9), e1008030. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008030>
350. Wang, Y., Ai, J., Xie, Z., Qin, Q., Wu, L., Liu, Y., Liu, C., & Shen, K (2016). IL-10-592 A/C polymorphisms is associated with EBB-HLH in Chinese children. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*, 21(2), 95–98. <https://doi.org/10.1179/1607845415Y.0000000040>
351. Wang, Z., Kennedy, P. G., Dupree, C., Wang, M., Lee, C., Pointon, T., Langford, T. D., Graner, M. W., & Yu, X (2020). Antibodies from Multiple Sclerosis Brain Identified Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen 1 & 2 Epitopes which Are Recognized by Oligoclonal Bands. *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, 1–14. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09948-1>
352. Weiss, E. R., Alter, G., Ogembo, J. G., Henderson, J. L., Tabak, B., Bakiş, Y., Somasundaran, M., Garber, M., Selin, L., & Luzuriaga, K (2016). High Epstein-Barr Virus Load and Genomic Diversity Are Associated with Generation of gp350-Specific Neutralizing Antibodies following Acute

- Infectious Mononucleosis. *Journal of virology*, 91(1), e01562-16.
<https://doi.org/10.1128/JVI.01562-16>
353. Weiss, E. R., Lamers, S. L., Henderson, J. L., Melnikov, A., Somasundaran, M., Garber, M., Selin, L., Nusbaum, C., & Luzuriaga, K (2018). Early Epstein-Barr Virus Genomic Diversity and Convergence toward the B95.8 Genome in Primary Infection. *Journal of virology*, 92(2), e01466-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.01466-17>
354. Willis, J. R., González-Torres, P., Pittis, A. A., Bejarano, L. A., Cozzuto, L., Andreu-Somavilla, N., Alloza-Trabado, M., Valentín, A., Ksiezopolska, E., Company, C., Onywera, H., Montfort, M., Hermoso, A., Iraola-Guzmán, S., Saus, E., Labeeuw, A., Carolis, C., Hecht, J., Ponomarenko, J., & Gabaldón, T (2018). Citizen science charts two major "stomatotypes" in the oral microbiome of adolescents and reveals links with habits and drinking water composition. *Microbiome*, 6(1), 218. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0592-3>
355. Windfuhr, J. P., Toepfner, N., Steffen, G., Waldfahrer, F., & Berner, R (2016). Clinical practice guideline: tonsillitis II. Surgical management. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 273(4), 989–1009. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-3904-x>
356. Winter, J. R., Jackson, C., Lewis, J. E., Taylor, G. S., Thomas, O. G., & Stagg, H. R (2020). Predictors of Epstein-Barr virus serostatus and implications for vaccine policy: A systematic review of the literature. *Journal of global health*, 10(1), 010404. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.010404>
357. Wu, S., Hammarstedt-Nordenvall, L., Jangard, M., Cheng, L., Radu, S. A., Angelidou, P. & Ternhag, A. (2021). Tonsillar Microbiota: a Cross-

Sectional Study of Patients with Chronic Tonsillitis or Tonsillar Hypertrophy. *Msystems*, 6(2).

358. Wu, Y., Ma, S., Zhang, L., Zu, D., Gu, F., Ding, X., & Zhang, L. (2020). Clinical manifestations and laboratory results of 61 children with infectious mononucleosis. *The Journal of international medical research*, 48(10), 300060520924550. <https://doi.org/10.1177/0300060520924550>
359. Wu, Z. B., Pan, H. G., Teng, Y. S., Zhang, D. L., Ma, X. Y., Han, S. H., & Li, L (2017). *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi* = Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery, 52(3), 225–227. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.03.012>
360. Xie, J. L., Zhang, Y. L., & Zhou, X. G (2017). Infectious mononucleosis caused by EBB infection with clonal cytotoxic T cells in an infant patient. *International journal of clinical and experimental pathology*, 10(9), 9802–9807.
361. Yang, Y., & Gao, F (2020). Clinical characteristics of primary and reactivated Epstein-Barr virus infection in children. *Journal of medical virology*, 10.1002/jmv.26202. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/jmv.26202>
362. Yaxley K. L (2020). Infectious mononucleosis complicated by peritonsillar abscess and postural orthostatic tachycardia syndrome: A case report. *SAGE open medical case reports*, 8, 2050313X20915413. <https://doi.org/10.1177/2050313X20915413>
363. Yin, H., Qu, J., Peng, Q., & Gan, R (2019). Molecular mechanisms of EBB-driven cell cycle progression and oncogenesis. *Medical microbiology and immunology*, 208(5), 573–583. <https://doi.org/10.1007/s00430-018-0570-1>
364. Yip, Y. L., Lin, W., Deng, W., Jia, L., Lo, K. W., Busson, P., Vérillaud, B., Liu, X., Tsang, C. M., Lung, M. L., & Tsao, S. W (2018). Establishment of a nasopharyngeal carcinoma cell line capable of undergoing lytic Epstein-

Barr virus reactivation. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 98(8), 1093–1104. <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0034-7>

365. Yu. Konechnyi, Yu. Skurativskyi, I. Tymchuk, Ya. Pidhirnyi, O. Korniychuk (2019). Microbiological profile of nosocomial infections Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci www.mspsss.org.ua, (55, № 1), 56-64. http://nbuv.gov.ua/UJRN/pntsh_lik_2019_55_1_6 [In Ukrainian]
366. Zachary JF. Mechanisms of Microbial Infections. Pathologic Basis of Veterinary Disease. 2017:132–241.e1. doi: 10.1016/B978-0-323-35775-3.00004-7. Epub 2017 Feb 17. PMID: PMC7158295.
367. Zachova, K., Kosztyu, P., Zadrazil, J., Matousovic, K., Vondrak, K., Hubacek, P., Julian, B. A., Moldoveanu, Z., Novak, Z., Kostovcikova, K., Raska, M., & Mestecky, J (2020). Role of Epstein-Barr Virus in Pathogenesis and Racial Distribution of IgA Nephropathy. *Frontiers in immunology*, 11, 267. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00267>
368. Zamor, R., Edmunds, K., Orscheln, E., & Duma, E (2019). Severe Complications From Infectious Mononucleosis After Prolonged Steroid Therapy. *Pediatric emergency care*, 10.1097/PEC.0000000000001940. Advance online publication. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001940>
369. Zaytsev, A. V., Boychenko, O. N., Sidash, Y. V., Kotelevska, N. V., & Nikolysyn, A. K. (2020). Qualitative analysis of oral lactobacilli parameters at different stages of human life cycle and different caries indices. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 73(6), 1207–1210. url <https://europepmc.org/article/med/32723954>
370. Zhang, L., Xiao, H., & Wong, D. T (2009). Salivary biomarkers for clinical applications. *Molecular diagnosis & therapy*, 13(4), 245–259. <https://doi.org/10.1007/BF03256330>

371. Zhang, L., Zhou, P., Meng, Z., Pang, C., Gong, L., Zhang, Q., Jia, Q., & Song, K (2018). Infectious mononucleosis and hepatic function. *Experimental and therapeutic medicine*, 15(3), 2901–2909. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5736>
372. Zhang, X., Zhao, B., Ding, M., Song, S., Kang, Y., Yu, Y., Xu, M., Xiang, T., Gao, L., Feng, Q., Zhao, Q., Zeng, M. S., Krummenacher, C., & Zeng, Y. X (2020). A novel vaccine candidate based on chimeric virus-like particle displaying multiple conserved epitope peptides induced neutralizing antibodies against EBB infection. *Theranostics*, 10(13), 5704–5718. <https://doi.org/10.7150/thno.42494>
373. Zhao, M., Qu, Y., Liu, J., Mai, S., & Gu, L (2020). A universal adhesive incorporating antimicrobial peptide nisin: effects on *Streptococcus mutans* and saliva-derived multispecies biofilms. *Odontology*, 108(3), 376–385. <https://doi.org/10.1007/s10266-019-00478-8>
374. Zhao, Y., Huang, P., Chen, Z., Zheng, S. W., Yu, J. Y., & Shi, C (2017). Clinical application analysis of andrographolide total ester sulfonate injection, a traditional Chinese medicine licensed in China. *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao. Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao. Yixue Yingdewen ban*, 37(2), 293–299. <https://doi.org/10.1007/s11596-017-1730-z>
375. Zhong, H., Hu, X., Janowski, A. B., Storch, G. A., Su, L., Cao, L., Yu, J., & Xu, J (2017). Whole transcriptome profiling reveals major cell types in the cellular immune response against acute and chronic active Epstein-Barr virus infection. *Scientific reports*, 7(1), 17775. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18195-z>

ДОДАТКИ

Додаток 1

НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. The investigation of bacterial adhesion of palatine tonsils epithelial cells in patient with infectious mononucleosis / A. Nadraga, A. Lytsyk, Kh. Klymenko, O. Khomyn. *Eureka: Health Science*. 2021. № 3. P. 45–52. [doi: http://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001835](http://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001835)
2. Клименко Х. П. Клінічна характеристика інфекційного мононуклеозу у дітей з урахуванням особливостей колонізації мікрофлорою ротової порожнини. *The Scientific Heritage*. 2021. Vol. 2, № 60. С. 29-33. [doi: 10.24412/9215-0365-2021-60-2-29-33](http://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-60-2-29-33)
3. Клименко Х. П., Надрага О. Б. Синдром тонзиліту у дітей з гострою Епштейн-Барр вірусною інфекцією. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2019. № 8. С. 52-56. [doi 10.15574/SP.2019.104.52](http://doi.org/10.15574/SP.2019.104.52)
4. Надрага О. Б., Клименко Х. П. Епштейн-Барр і цитомегаловірусна інфекція у дітей. *Современная педиатрия*. 2017. № 7. С. 7-11. [doi: 10.15574/SP.2017.87.7](http://doi.org/10.15574/SP.2017.87.7).

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Klymenko K. Clinical and Laboratory Features of the Clinical Course of Infectious Mononucleosis in Children with Colonization of Tonsillar Mucosa with Pathogens. / Kh. Klymenko. // Fourth annual BTRP Ukraine regional One Health research symposium Kyiv. – 2019. – С. Abstrakt №.164
2. Nadraga A. Streptococcus pneumonia coinfection in children with suspected infectious mononucleosis / A. Nadraga, K. Klymenko, O. Hladchenko. // ISPPD-11-th international symposium on pneumococci & pneumococcal diseases. – 2018. – С. 416–417. (Особистий внесок – брала участь в проведенні досліджень, обробці та узагальненні результатів, підготовці статті)
3. Klymenko K. Clinical and laboratory features of the course of infectious mononucleosis caused by mono and mixed infection EBV and CMV. / Kh.

Klymenko. // Third annual BTRP Ukraine regional One Health research symposium Kyiv. – 2018. – С. Abstract №395.

4. Клименко Х. П. Інфекційний мононуклеоз у дітей перших п'яти років життя / Х.П.Клименко, О.Б. Надрага // Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» м. Київ. – 2017. – С.32–35.
5. Клименко Х. П. Клінічні особливості перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей, викликаного вірусом Епштейна-Барр та цитомегаловірусною інфекцією // «Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології» Липень/Вересень – 2017. Т.11. №3 – С. 26-27
6. Клименко Х. П. Клініко-лабораторні особливості інфекційного мононуклеозу у дітей зумовленого ЦМВ та ЕБВ інфекцією . // Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених присвячена 25-річчю НАМНУ 23 березня – 2018.

Апробація результатів дисертації

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики», 23-24 листопада 2017, м. Київ
2. Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених присвячена 25-річчю НАМНУ 23 березня 2018, м.Київ.
3. Third annual BTRP Ukraine regional One Health research symposium, Kyiv 16-20 April, 2018.
4. ISPPD-11-th international sumposium on pneumococci & pneumococcal diseases. Melbourne 2018.
5. Fourth Annual BTRP Ukraine Regional One Health Research Symposium Kyiv 20-24 May 2019
6. XII конгрес педіатрів України 10-12 жовтня 2017 року, м.Київ.

АКТИ ВПРОВАДЖЕНЬ

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
У НАВЧАЛЬНИЙ ПРОЦЕС

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор
Житоцький Мечислав Романович
«25 серпня» 2021 р.

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Удосконалення діагностики інфекційного мононуклеозу у дітей спричиненого вірусом Епштейна-Барр та цитомегаловірусною інфекцією шляхом визначення активності лактатдегідрогенази в слині пацієнтів.
2. **Установа-розробник, її поштова адреса:**
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Клименко Х.П.
3. **Джерело інформації:** Клименко Х.П.. Клінічна характеристика інфекційного мононуклеозу у дітей з урахуванням особливостей колонізації мікрофлорою ротової порожнини. The Scientific Heritage, 2021. (60-2): 29-33.
DOI: 10.24412/9215-0365-2021-60-2-29-33
4. **Де запроваджено:** Кафедра дитячих інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
5. **Використовується в навчальному процесі:** при читанні лекцій студентам 5 курсу з темою «Інфекційні захворювання з синдромом тонзиліту у дітей» та при опрацюванні навчального розділу «Дитячі крапельні інфекції» теми «Скарлатина Псевдотуберкульоз. Інфекційний мононуклеоз» та «Диференціальна діагностика захворювань, що перебігають із синдромом тонзиліту» на семінарських та практичних заняттях у студентів 5-го і 6-го курсів.
6. **Протокол засідання кафедри** № 219 від «24» серпня 2021 р.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри

к.мед.наук, доц. Литвин Г.О

«24» серпня 2021 р.

«Затверджую»
Директор КНП
"КРЕМЕНЕЦЬКА ОПОРНА ЛІКАРНЯ"
Кременецької міської ради
Клименко Кісіль Павло Васильович
«30» червня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики інфекційного мононуклеозу у дітей спричиненого вірусом Епштейна-Барр та цитомегаловірусною інфекцією шляхом визначення активності лактатдегідрогенази в слині пацієнтів.

найменування пропозиції для впровадження

2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69;
Клименко Христина Петрівна, Надрага Олександр Богданович.

установа, що розробила її поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів

3. Джерело інформації:
Клименко Х.П.. Клінічна характеристика інфекційного мононуклеозу у дітей з урахуванням особливостей колонізації мікрофлорою ротової порожнини.
The Scientific Heritage, 2021. (60-2): 29-33. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-60-2-29-33
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного зиста, вихідні дані статті. № а с. і т.п.

4. Впроваджено у дитячому інфекційному відділенні Кременецької опорної лікарні
найменування лікувально-профілактичної о закладу

5. Термін впровадження з 03.2021 р. - 06.2021

6. Загальна кількість 54
спостережень

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації
(п 3) Підвищення якості діагностики інфекційного мононуклеозу у дітей

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
54	22%	25,4%

8. Зауваження, пропозиції

Відповідальний за впровадження

Корнійчук О.Д.

«30» червня 2021р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики інфекційного мононуклеозу у дітей спричиненого вірусом Епштейна-Барр та цитомегаловірусною інфекцією шляхом визначення активності лактатдегідрогенази в слині пацієнтів.

найменування пропозиції для впровадження²

2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69;
Клименко Христина Петрівна, Надрага Олександр Богданович.

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів²

3. Джерело інформації:
Клименко Х.П., Клінічна характеристика інфекційного мононуклеозу у дітей з урахуванням особливостей колонізації мікрофлорою ротової порожнини.
The Scientific Heritage, 2021. (60-2): 29-33. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-60-2-29-33

місце, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.²

4. Впроваджено у педіатричному відділенні Почаївської районної комунальної лікарні
Почаївської міської ради

найменування лікувально-профілактичної о закладу

5. Термін впровадження⁴ з 12.2020 р. - 06.2021

6. Загальна кількість
спостережень⁴ 50

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інфс
(п 3) Підвищення якості діагностики інфекційного мононуклеозу у дітей

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
50	22%	23,5%

8. Зауваження, пропозиції

Відповідальний за впровадження

« 12 » 06 2021р.



«Затверджую»
Директор КНП
«ХОДОРІВСЬКА МІСЬКА ЛІКАРНЯ»
Ходорівської міської ради
Баторик Назар Ярославич
«14» червня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики інфекційного мононуклеозу у дітей спричиненого вірусом Епштейна-Барр та цитомегаловірусною інфекцією шляхом визначення активності лактатдегідрогенази в слині пацієнтів.

найменування пропозиції для впровадження²

2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69;

Клименко Христина Петрівна, Надрага Олександр Богданович.

установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів³

3. Джерело інформації:

Клименко Х.П.. Клінічна характеристика інфекційного мононуклеозу у дітей урахуванням особливостей колонізації мікрофлорою ротової порожнини.

The Scientific Heritage, 2021. (60-2): 29-33. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-60-2-29-33

назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.²

4. Впроваджено у педіатричному відділенні

КНП "ХОДОРІВСЬКА МІСЬКА ЛІКАРНЯ" Ходорівської міської ради

найменування лікувально-профілактичної о закладу

5. Термін впровадження⁴ з 02.2021 р. - 06.2021

6. Загальна кількість спостережень⁴

74

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інф (п 3) Підвищення якості діагностики інфекційного мононуклеозу у дітей

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
74	22%	24%

8. Зауваження, пропозиції

Відповідальний за впровадження

Завідувач педіатричним відділенням

Юревич Оксана Миколаївна

«13» 06 2021р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ДИРЕКТОР

Кременецького медичного фахового коледжу
імені Арсена Річинського
Академік УАЕК

к. мед. н. Мазур Петро Свстахійович

« 30 » червня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ У НАВЧАЛЬНИЙ ПРОЦЕС

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Удосконалення діагностики інфекційного мононуклеозу у дітей спричиненого вірусом Епштейна-Барр та цитомегаловірусною інфекцією шляхом визначення активності лактатдегідрогенази в слині пацієнтів.
2. **Установа-розробник, її поштова адреса:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Клименко Х.П.
3. **Джерело інформації:** Клименко Х.П.. Клінічна характеристика інфекційного мононуклеозу у дітей з урахуванням особливостей колонізації мікрофлорою ротової порожнини. The Scientific Heritage, 2021. (60-2): 29-33. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-60-2-29-33
4. **Де запроваджено:** Навчальне відділення «Лікувальна справа».
5. **Використовується в навчальному процесі:** при читанні лекцій студентам за тематикою «Інфекційні хвороби» та при опрацюванні навчального матеріалу на семінарських та практичних заняттях з «Педіатрії» у студентів 3-го і 4-го курсу відділення «Лікувальна справа».
6. **Протокол засідання** № 7 від « 29 » червня 2021 р.

Відповідальна за впровадження:
Заступник директора з навчальної роботи
Кралуок О.С.

« 30 » червня 2021 р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ДИРЕКТОР

Кременецького медичного фахового коледжу
імені Арсена Річинського

Академік УАЕК

К. мед. н. Мазур Петро Свстахійович

«30» червня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ У НАВЧАЛЬНИЙ ПРОЦЕС

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Удосконалення діагностики інфекційного мононуклеозу у дітей спричиненого вірусом Епштейна-Барр та цитомегаловірусною інфекцією шляхом визначення активності лактатдегідрогенази в слині пацієнтів.
2. **Установа-розробник, її поштова адреса:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Клименко Х.П.
3. **Джерело інформації:** Клименко Х.П.. Клінічна характеристика інфекційного мононуклеозу у дітей з урахуванням особливостей колонізації мікрофлорою ротової порожнини. The Scientific Heritage, 2021. (60-2): 29-33. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-60-2-29-33
4. **Де запроваджено:** Навчальне відділення «Лікувальна справа».
5. **Використовується в навчальному процесі:** при читанні лекцій студентам за тематикою «Інфекційні хвороби» та при опрацюванні навчального матеріалу на семінарських та практичних заняттях з «Інфекційних хвороб» у студентів 4-го курсу відділення «Лікувальна справа».
6. **Протокол засідання** №7 від «29» червня 2021 р.

Відповідальна за впровадження:

Заступник директора з навчальної роботи

Кралуок О.С.

«30» червня 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики інфекційного мононуклеозу у дітей спричиненого вірусом Епштейна-Барр та цитомегаловірусною інфекцією шляхом визначення активності лактатдегідрогенази в слині пацієнтів.
найменування пропозиції для впровадження²
2. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69;
Клименко Христина Петрівна, Надрага Олександр Богданович.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів³
3. Джерело інформації:
Клименко Х.П.. Клінічна характеристика інфекційного мононуклеозу у дітей з урахуванням особливостей колонізації мікрофлорою ротової порожнини.
The Scientific Heritage, 2021. (60-2): 29-33. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-60-2-29-33
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.⁴
4. Впроваджено у педіатричному відділенні Кременецької опорної лікарні
найменування лікувально-профілактичної о закладу
5. Термін впровадження⁴ з 03.2021 р. - 06.2021
6. Загальна кількість 54
спостережень⁴
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п 3) Підвищення якості діагностики інфекційного мононуклеозу у дітей

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
54	22%	24,5%

8. Зауваження, пропозиції

Відповідальний за впровадження
Бикова А.В.

«31» серпня 2021р.