

Міністерство охорони здоров'я України  
Український центр наукової медичної інформації  
та патентно-ліцензійної роботи

**«УЗГОДЖЕНО»**

Директор Департаменту реформ  
та розвитку медичної допомоги  
МОЗ України

М. Хобзей

05 / 03 / 2014 р.

**ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ У ДОРΟΣЛИХ: ОСОБЛИВОСТІ  
ПЕРЕБІГУ, ДІАГНОСТИКА, ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ  
(методичні рекомендації)**

**(02.14/24.14)**

**Київ — 2014**

**Установа-розробник:**

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

**Укладачі:**

д.мед. н., професор Голубовська О.А. 067 440 30 55

к.мед.н., доцент Гудзенко О.А. 097 473 76 97

к.мед.н. Глей А.М. 067 258 08 53

**Рецензенти:**

Федорченко С.В. — д.мед.н., професор, старший науковий співробітник  
ДУ Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В.Громашевського  
НАМН України, завідувач відділу вірусних гепатитів і СНІДу.

Крамарєв С.О — д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст  
зі спеціальності «Дитячі інфекційні хвороби» МОЗ України

## Зміст

Перелік умовних скорочень . . . . .	4
1. Вступ . . . . .	5
2. Етіологія та патогенез . . . . .	7
3. Епідеміологія . . . . .	11
4. Клінічні прояви . . . . .	12
5. Перебіг інфекційного мононуклеозу . . . . .	18
6. Ускладнення інфекційного мононуклеозу . . . . .	20
7. Діагностика ІМ . . . . .	22
7.1. Неспецифічна діагностика ІМ . . . . .	22
7.2. Специфічна діагностика ІМ . . . . .	23
8. Лікування ІМ . . . . .	26
9. Висновки . . . . .	30
Перелік рекомендованої літератури . . . . .	31

## Перелік умовних скорочень

АлАТ — аланін амінотрансфераза  
АсАТ — аспаратамінотрансфераза  
АТ — антитіла  
ВГЛ — герпес-вірус людини  
ВІЛ — вірус імунодефіциту людини  
ГРВІ — гострі респіраторні вірусні інфекції  
ГКС — глюкокортикостероїди  
ДНК — дезоксирибонуклеїнова кислота  
ІМ — інфекційний мононуклеоз  
ІФА — імуноферментний аналіз  
ІФН — інтерферон  
ПЛР — полімеразна ланцюгова реакція  
УЗД ОЧП — ультразвукове дослідження органів черевної порожнини  
ЦСР — цереброспінальна рідина  
ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів  
СМV — цитомегаловірус  
ЕА — ранній антиген  
ЕВНА — ядерний антиген віруса Епштейна-Барр  
ЕВV — вірус Епштейна-Барр  
ННV-6 — вірус герпеса людини 6 типу  
ННV-7 — вірус герпеса людини 7 типу  
ННV-8 — вірус герпеса людини 8 типу  
HSV-1 — вірус простого герпеса 1 типу  
HSV-2 — вірус простого герпеса 2 типу  
ІgG — імуноглобулін G  
ІgM — імуноглобулін M  
NK клітини — натуральні кілери  
VCA — капсидний антиген  
VZV — вірус Варіцела-Зостер

## 1. Вступ

Інфекційний мононуклеоз (код В-27 за МКХ-10) – гостре інфекційне поліетіологічне захворювання із групи герпесвірусних інфекцій, що характеризується гарячкою, генералізованою лімфаденопатією, тонзилітом, гепатолієнальним синдромом, типовими змінами в загальному аналізі крові.

Інфекційний мононуклеоз (ІМ) сьогодні є поширеною самолімітованою хворобою, що, зазвичай, має сприятливий прогноз, але може перебігати і в тяжкій формі, із ускладненнями, які мають серйозні наслідки і прогноз. Клінічне одужання не супроводжується елімінацією збудника з організму людини. В подальшому інфекція набуває латентного перебігу впродовж усього життя. На тлі імуносупресії стає можливою реактивація інфекційного процесу. Реактивована форма герпесвірусної інфекції є наслідком відновленої повноцінної реплікації вірусної ДНК та інтенсивної репродукції після латенції або персистенції вірусу, має найрізноманітніші клінічні прояви, від субклінічної вірусемії до тяжких уражень органів та систем: енцефаліт, полірадікулоневрит, гепатит, лімфопроліферативні стани тощо. Наслідки хвороби значною мірою залежать від вірулентності збудника, імунного статусу людини та супутньої патології.

За результатами власних досліджень, у дорослих ІМ нерідко перебігає атипово, що ускладнює диференціальну діагностику і потребує обґрунтованої інтерпретації результатів лабораторних методів дослідження, виваженої лікувальної тактики.

Проблеми діагностики і лікування ІМ у дорослих є актуальними в практиці лікарів різних спеціальностей (інфекціоністів, терапевтів, отоларингологів, онкологів, невропатологів, гематологів, трансплантологів та ін.) з огляду на те, що хвороба може перебігати не лише в типово гострій формі, але й мати затяжний перебіг, в подальшому призводити до лімфопроліферативних, онкологічних захворювань, системної гематологічної патології, персистуючих уражень нервової системи, печінки, впливати на імунну відповідь пацієнта вцілому.

ІМ на тлі імунодефіцитних станів в умовах поширення епідемії ВІЛ інфекції набуває особливої актуальності. Первинні прояви ВІЛ інфекції зазвичай маніфестують симптомами, що є типовими і для ІМ: гарячка, генералізована лімфаденопатія, збільшення печінки, селезінки, наявність атипових мононуклеарів у гемограмі. В подальшому на тлі прогресуючого ВІЛ-асоційованого імунодефіциту часто відбувається реактивація латентної герпесвірусної інфекції, в тому числі, EBV-інфекції, тяжкість якої залежить від стадії ВІЛ-інфекції. За нашими спостереженнями такі пацієнти зазвичай напружуються в інфекційне відділення із первинним діагнозом «інфекційний мононуклеоз». Тому ми вважаємо, що дорослі хворі на ІМ потребують обов'язкового скринінгового обстеження на антитіла до ВІЛ незалежно від наявності епідеміологічних і соціальних передумов.

Диференціальний діагноз ІМ із реактивованою герпесвірусною інфекцією, як і з активною хронічною EBV інфекцією, має принципове значення в практиці інфекціоніста, сімейного лікаря.

Сепсис, туберкульоз, пухлини, системні лімфопроліферативні, гематологічні та багато інших хвороб перебігають на тлі набутого імунodefіциту, що може закономірно супроводжуватись реактивацією герпесвірусних інфекцій. За нашими спостереженнями такі пацієнти часто направляються в клініку інфекційних хвороб із попереднім діагнозом «Інфекційний мононуклеоз». Верифікований діагноз реактивованої герпесвірусної інфекції завжди означає наявність імуносупресії, внаслідок якої можуть розвинути патологічні стани, що потребують відповідного лікування.

Широке впровадження в лабораторну практику молекулярно-генетичних та удосконалення серологічних методів діагностики дозволяє визначити етіологію хвороби, встановити фазу патологічного процесу в кожному конкретному випадку. Слід звернути увагу на те, що доступність лабораторних методів верифікації ІМ може призводити до парадоксально хибного трактування результатів досліджень, коли латентна герпесвірусна інфекція помилково діагностується як ІМ, що призводить до гіпердіагностики і необгрунтованого призначення лікування.

Невирішеними проблемами залишаються сьогодні відсутність чітких критеріїв прогнозування наслідків ІМ, пошук ефективних методів профілактики і лікування. Повідомляється про застосування протівірусних, імунотропних лікувальних засобів у комплексній терапії ІМ. Однак поліетіологічність хвороби, нерівнозначні клінічні результати ефективності протівірусних препаратів, неузгоджені схеми терапії ІМ за відсутності затверджених МОЗ України стандартів діагностики та лікування ІМ у дорослих, потребують подальшого пошуку шляхів вдосконалення лікування хворих на ІМ.

У даних методичних рекомендаціях узагальнені матеріали клініко-лабораторного обстеження дорослих хворих на ІМ. Власні клінічні спостереження підтверджують, що ІМ є поліетіологічним захворюванням, роль в його виникненні належить не лише EBV, а й іншим представникам родини герпесвірусів, у тому числі — у формі мікст-патології.

Нами вперше доведено, що результати ультразвукового дослідження органів черевної порожнини є суттєвими у визначенні ступеня важкості ІМ та виявленні абдомінальних ускладнень хвороби, можуть бути критеріями ефективності лікування та раннього прогнозування наслідків ІМ. Вперше нами вивчена можливість лікування ІМ у дорослих протезфлазидом та доведена його ефективність.

Методичні рекомендації базуються на власних клінічних спостереженнях, які були проведені в клініці інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О. О. Богомольця на базі міської клінічної лікарні №9 і Олександрівської міської лікарні міста Києва.

Методичні рекомендації призначені для лікарів інфекціоністів, загальної практики — сімейних лікарів.

## 2. Етіологія та патогенез

В структурі етіологічних чинників ІМ переважає EBV. За даними різних авторів він викликає від 75 до 97% всіх випадків хвороби. Наші спостереження підтверджують, що ІМ є поліетіологічним інфекційним захворюванням і може бути спричинений цитомегаловірусом, та іншими представниками родини Herpesviridae (таб. 1), в першу чергу — із переважно лімфотропними властивостями (герпесвіруси людини 6, 7, 8 типів).

Таблиця 1. Основні клінічні прояви герпесвірусних інфекцій в залежності від тропності герпесвірусів людини

Підродина	Вид	Тропність	Клінічні прояви
α-Herpesvirinae	HSV-1 (ВГЛ 1 типу)	Епітелій шкіри та слизових оболонок, тканини ока, нервова система	Лабіальний герпес, стоматит, офтальмогерпес, гепатит, енцефаліт
	HSV-2 (ВГЛ 2 типу)		Генітальний герпес, аденокарцінома шийки матки
	VZV (ВГЛ 3 типу)		Вітряна віспа, оперізувальний герпес
β-Herpesvirinae	CMV (ВГЛ 5 типу)	Нервова система, лімфоїдна тканина, оболонки ока, епітелій слинних залоз, сечостатевої шляхів	Інфекційний мононуклеоз, цитомегалія, хоріоретиніт, увеїт, ураження нервової системи, гепатит, паротит
	HHV-6A (ВГЛ 6A типу)	Шкіра, лімфоїдна, нервова тканина, імунна система	Лімфопроліферативні захворювання, раптова екзантема (HHV-6B), Синдром хронічної втоми
	HHV-6B (ВГЛ 6B типу)		
	HHV-7 (ВГЛ 7 типу)	Лімфоїдна тканина, шкіра, імунна система	Лімфопроліферативні захворювання, раптова екзантема. Синдром хронічної втоми
γ-Herpesvirinae	EBV (ВГЛ 4 типу)	Лімфоїдна тканина, нервова система	Інфекційний мононуклеоз, назофарингеальна карцинома, лімфома Беркитта
	HHV-8 (ВГЛ 8 типу)	Лімфоїдна тканина, імунна система	Лімфопроліферативні захворювання, саркома Капоші

За результатами наших досліджень при обстеженні 207 дорослих хворих на інфекційний мононуклеоз EBV — етіологія хвороби була підтверджена

у 54,1% пацієнтів, CMV — у 20,8%, EBV + CMV (ко-інфекція) — у 5,5%, у 9,2% хворих із клінічними ознаками ІМ лабораторне обстеження не виявило серологічних маркерів EBV або CMV інфекції. До даткове обстеження таких пацієнтів із використанням імуноферментного аналізу (ІФА), методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) доводить, що ІМ можуть спричиняти герпесвіруси людини 6, 7, 8 типів.

EBV — В-лімфотропний вірус людини, що належить до роду *Lymphocystovirus*, підродини  $\gamma$ -*Herpesvirinae*, родини *Herpesviridae*. EBV-інфекція є однією з найпоширеніших в світі. У розвинених країнах сероконверсія до вірусу відбувається у віці до 5 років у 50% популяції, близько 90% людей інфікуються EBV до досягнення повноліття.

У більшості випадків первинне інфікування EBV не призводить до будь-яких клінічних проявів і може діагностуватись лише за наявності специфічних антитіл до збудника, у частини вперше інфікованих розвивається клінічно маніфестний ІМ. Вірус має виражені лімфопроліферативні властивості, проявляє тропізм до В-лімфоцитів та епітеліальних клітин мигдаликів і слинних залоз.

Гарячка при ІМ є результатом вивільнення цитокінів ураженими EBV В-лімфоцитами. Проліферація останніх у тканинах моноцитарно-фагоцитарної системи лежить в основі патогенезу інших опорних клінічних проявів: гепатолієнального синдрому, фарингіту, лімфаденопатії, змін у гемограмі. Тонзиліт розвивається як за рахунок безпосередньої дії вірусу, так і в результаті активації орофарингеальної, в тому числі — стрептококової флори.

Селективний імунодефіцит до EBV, який виникає в осіб з X-хромосомним лімфопроліферативним синдромом, може призвести до тяжкого і тривалого перебігу ІМ. Більшість випадків лімфопроліферативних ускладнень після трансплантації донорських органів зумовлена EBV.

EBV інфекція В лімфоцитів ініціює гуморальну та клітинну імунну відповідь. Гуморальна відповідь направлена проти структурних білків EBV, використовується в серологічній діагностиці EBV інфекційного мононуклеозу, тоді як клітинна імунна відповідь є ключовою в патогенезі, клінічних проявах і перебігу EBV інфекції. NK клітини і CD8+цитотоксичні Т-лімфоцити виконують функцію контролю над проліферацією інфікованих EBV В-лімфоцитів.

Т-клітинна імунна відповідь має вирішальне значення в перебігу EBV інфекції: швидка та ефективна відповідь призводить до контролю первинної інфекції, в тому числі ІМ, клінічного одужання у відносно нетривалий термін та до безперервного пригнічення вірусу, що забезпечує латентний перебіг інфекції. Вплив факторів, що пригнічують Т-клітинний імунітет, сприяє зтяжному перебігу ІМ, формуванню хронічної активної форми або реактивації EBV інфекції в тій чи іншій клінічній формі. Неєфективна Т-клітинна відповідь може призвести до надмірної і неконтрольованої В-клітинної проліферації, і, як результат — до В-лімфотропних злоякісних новоутворень,



в першу чергу, ходжкінської хвороби та неходжкінської лімфоми. Серед інших злоякісних EBV-індукованих новоутворень — волосиста лейкоплакія язика у ВІЛ інфікованих пацієнтів, лейоміоми та лейоміосаркоми у дітей з імунodefіцитом, назофарингеальна карцінома, лімфома Беркитта.

До кінця минулого століття EBV вважали чи не єдиним етіологічним чинником ІМ, керуючись при цьому лише результатами тестів на наявність гетерофільних антитіл. Впровадження в практику ПЛР та ІФА із специфічними діагностикумами суттєво покращило якість лабораторної діагностики ІМ, дозволило верифікувати діагноз у пацієнтів, серологічно негативних за результатами тестування на гетерофільні антитіла, і довести етіологічну роль інших вірусів в патогенезі ІМ.

Заданими різних джерел *Cytomegalovirus hominis* (CMV) — герпесвірус людини 5 типу — посідає друге місце в етіологічній структурі ІМ, що складає 5-25% випадків хвороби, і 8-35% серед всіх діагностованих випадків гострої CMV-інфекції. Очевидно, що ІМ домінує серед клінічно маніфестних форм CMV-інфекції.

Вірус належить до роду *Cytomegalovirus*, підродина - *Herpesvirinae*, родини *Herpesviridae*. Збудник має найбільший геном серед герпесвірусів людини. На сьогодні відомо 2 серовари вірусу і безліч штамів, що, можливо, призводить до різного потенціалу хвороби.

Вірус виявляють у крові, сечі, слині, молоці, випорожненнях, секретах і біоптатах майже всіх тканин організму. ІМ CMV-етіології розвивається в результаті первинного інфікування частіше в підлітковому віці. Інколи захворювання може розвиватися при інфікуванні відмінним штамом вірусу на тлі персистенції первинного штама.

Патогенетичні та клінічні особливості патології, викликані HHV6, HHV7, HHV8, значною мірою зумовлені їхнім тропізмом. Так, ВГЛ-6 і ВГЛ-7 багато в чому подібні до цитомегаловірусу. Вочевидь, у них має бути багато спільного в тропізмі.

Герпесвірус людини 6 типу (HHV6) належить до роду *Roseolovirus*, підродина  $\beta$ -*Herpesvirinae*, родини *Herpesviridae*. Основним компонентом рецептора до вірусу є CD-46, розташовані на поверхні всіх ядерних клітин. HHV6 здатний інфікувати природні кілери, моноцити, дендритні клітини, астроцити та різноманітні лінії Т- і В-клітин, мегакаріоцити, епітелій слинних залоз і слизової оболонки ротоглотки та ін. Персистенція вірусу можлива в моноцитах, лімфоцитах, стовбурових клітинах кісткового мозку. Для HHV6, як і для CMV, доказана імуносупресорна активність, яка, напевно, зумовлена пригніченням синтезу інтерлейкіну-2 Т-лімфоцитами (Т-хелперами 1-го класу) та клітинної проліферації. У інших «нових» HHV такої активності поки не виявлено.

Виділяють 2 підвиди вірусу: HHV6A і HHV6B. Ступінь гомології геномів підвидів HHV-6 дуже висока, як між вірусами простого герпесу 1 і 2 типу. Розсола та інші первинні інфекції, в тому числі — ІМ, зумовлені виключно HHV6B. Випадки первинної інфекції, пов'язаної з HHV6A, ще підлягають вивченню.

Герпесвірус людини 7 типу (HHV7) належить до роду Roseolovirus, під-роду β- Herpesvirinae, родини Herpesviridae. Має морфологічну і антигенну подібність до HHV6. HHV7 насамперед заражає CD4+ Т-клітини, (мононуклеари пуповинної і периферичної крові та ін.). Реплікація відбувається в епітеліалії слинних залоз та інших тканин (шкіра, грудна залоза, легені).

Герпесвірус людини 8 типу (HHV8) належить до роду Rhadinovirus, під-роду γ- Herpesvirinae, родини Herpesviridae. Патоген був вперше ідентифікований (Yuan Chang, 1994) в біоптатах тканин хворого на саркому Капоші, у зв'язку з чим отримав назву HHV- 8/KSHV — герпесвірус людини 8 типу, асоційований із саркомою Капоші. Вірус є унікальним за найвищим серед герпесвірусів онкогенним потенціалом. До ведена його здатність до персистенції в мононуклеарних клітинах, в кістковому мозку. HHV-8 може уникати імунної відповіді на ранніх стадіях інфекції, в тому числі — розпізнавання НК-клітинами, внаслідок чого первинні прояви можуть маніфестувати через декілька місяців після інфікування людини. Роль HHV8 у патогенезі інфекційного мононуклеозу вивчається.

Дослідники знаходили вірус в крові, спермі, епітелії прямої кишки, секреті передміхурової залози. 20-30% гомосексуалістів є серопозитивними до HHV-8. Можливо, з цим пов'язана переважна поширеність саркоми Капоші серед чоловіків. 1% ВІЛ-негативних донорів є HHV- 8 інфікованими.

### 3. Епідеміологія

За даними епідеміологічних досліджень і за нашими спостереженнями поширеність ІМ серед дорослих зростає. За даними ВООЗ, щороку вірусом Епштейна — Барр інфікується від 16 до 800 чоловік на 100 тисяч населення, понад 50 % дітей перших 10 років життя і 80–90 % дорослих мають специфічні до вірусу антитіла як маркер попереднього інфікування. Рівень інфікованості дорослого населення України — майже 100 %, а дитячого — більше ніж 50 %. Зростання рівня захворюваності на ІМ пов'язано із удосконаленням і більш широким впровадженням у медичну практику сучасних методів специфічної діагностики інфекції, еволюційними змінами серед етіологічних чинників хвороби, динамікою взаємовпливу макро- і мікроорганізму в патологічному процесі, спричиненому герпес-вірусами, соціальними передумовами.

Резервуаром у природі і єдиним джерелом інфекції при ІМ є виключно людина, хвора або вірусоносій.

Герпесвіруси виділяються з ротоглотковим слизом, слиною. Виділення EBV іноди триває протягом 18 місяців від початку хвороби.

Механізм передачі інфекції контактний через ротоглотковий слиз, слину; повітряно-краплинний, за наявності катарального синдрому.

Захворювання малоконтагіозне, виникає при тісному контакті, найчастіше при поцілунках («хвороба поцілунків», «хвороба закоханих»),

кашлі, чиханні. У поширенні інфекції має значення спільне користування посудом хворими і здоровими людьми. Можливі гемоконтактний, статевий та вертикальний шляхи передачі інфекції. EBV інфікує В лімфоцити, орофарингеальний епітелій. Вірус може також виділятися із слизом цервікального каналу шийки матки хворого. В деяких випадках відбувається зараження EBV гемотрансфузійним шляхом, або при трансплантації органів, коли донор є носієм вірусу. У В-лімфоцитах EBV поширюється в макроорганізмі, із залученням в інфекційний процес органів моноцитароно- фагоцитарної системи: печінки, селезінки, лімфатичних вузлів.

Час першого інфікування вірусом залежить від соціальних умов. У країнах, що розвиваються, або в соціально неблагополучних родинах інфікування дітей здебільшого відбувається у віці до 3 років, переважно — із формуванням безсимптомної, первинно латентної форми інфекції.

У розвинених країнах первинне інфікування герпесвірусами відбувається в старшому віці, тому на інфекційний мононуклеоз хворіють переважно підлітки і молодь віком 15-18 років.

Діти віком до 4 років, зазвичай, переносять захворювання субклінічно. Пік захворюваності припадає на холодну пору року. Відзначаються як спорадичні випадки ІМ, так і епідемічні спалахи (здебільшого — в закритих колективах). Характерною є циклічність хвороби з тривалістю епідемічних хвиль 6-7 років. Реактивація інфекції може відбуватися в будь-якому віці, їй сприяють фактори зниження імунітету.

ІМ цитомегаловірусної етіології зустрічається у будь-якому віці, але частіше — серед сексуально активної молоді. Виділення вірусу відбувається переважно зі слиною.

HHV6 виділяють у слині 95% дорослих, що вказує на високий рівень інфікованості населення і схильність цього вірусу до персистенції.

HHV7 спричиняє поширену інфекцію дитячого віку, яка проявляється дещо пізніше, ніж HHV6-інфекція, і в більш широкому віковому діапазоні. Більшість індивідуумів інфікується HHV7 до 6–10 років життя.

Передача HHV8 може відбуватися різними шляхами, переважно — контактним (через слину) і статевим. Це підтверджується виявленням збудника у відповідних секретах, а також у лімфоцитах периферичної крові. Розповсюдженість HHV-8 в популяції географічно нерівномірна і в цілому значно нижче у порівнянні з іншими герпесвірусами. Найвища поширеність спостерігається в субекваторіальній Африці, країнах Карибського басейну, Близького Сходу, деяких середземноморських країнах і регіонах Південної Америки, де рівень інфікованості дорослого населення становить приблизно 50%. Географічне розповсюдження корелює з рівнем захворюваності на ендемічну форму саркоми Капоші. 60% інфікованих виділяють HHV-8 із слиною.

## 4. Клінічні прояви

За типового перебігу основними клінічними ознаками ІМ є гарячка, лімфаденопатія, тонзиліт у поєднанні з фарингітом, збільшення селезінки і печінки, характерні зміни в формулі крові: 10% і більше атипових мононуклеарів на тлі абсолютного лімфоцитозу.

Серед обстежених нами 207 дорослих хворих на ІМ, що були госпіталізовані до інфекційного відділення, такі прояви хвороби як генералізована лімфаденопатія, тонзиліт, гарячка, наявність атипових мононуклеарів у гемограмі та цитолітичний синдром за біохімічними показниками крові були наявні у всіх пацієнтів ( $p < 0,05$ ). Найчастіше без тонзиліту ( $p > 0,05$ ) перебігав СМВ ІМ. Геморагійний синдром (4,35%) зустрічався тільки у хворих з EBV ІМ, а сіалоаденіт (2,42%) виявлявся лише при СМВ ІМ.

Своєчасно діагностувати ІМ можливо за умови комплексної оцінки всіх симптомів, які наявні у хворих. Однак, за нашими даними під час первинного звернення 207 пацієнтів до лікаря діагноз ІМ встановлено лише 13,04% пацієнтів. Серед помилкових діагнозів на догоспітальному етапі: ангіна (60,4%), ГРЗ (7,7%), ГРВІ (6,3%), дифтерія (4,4%), краснуха (2,9%), лімфаденіт (2,9%), вірусний гепатит (2,9%), грип (1,9%), паратонзиллярний абсцес (0,5% випадків).

Інкубаційний період зазвичай триває 3–6 тижнів. Хвороба може маніфестувати коротким продромальним періодом, що триває декілька днів і характеризується зниженням загального тону, слабкістю, підвищеною стомлюваністю, першінням в горлі. У типових випадках початок хвороби гострий, температура тіла підвищується до 38°–39°C. Хворі скаржаться на помірний головний біль, утруднене носове дихання внаслідок закладеності носа, неприємні відчуття в горлі під час ковтання, пітливість.

Гарячка є найбільш постійною ознакою ІМ. Підвищення температури до максимальних значень відбувається впродовж 2–5 днів. Гарячка може бути постійною, ремітуючою, інтермітуючою (на тлі прийому жарознижувальних препаратів), хвилеподібною або мати неправильний характер. За висотою гарячка переважно помірна, рідше вона перевищує 39°C, але може залишатись в межах субфебрильної. У більшості хворих гарячка триває не довше 2-х тижнів від початку ІМ, в деяких випадках період гарячки продовжується до 1 місяця і більше. В цей період хвороби пацієнти скаржаться на головний біль, загальну слабкість, ломоту в м'язах, суглобах, зниження апетиту. Зазвичай синдром загальної інтоксикації виражений помірно на відміну від інших інфекційних хвороб, що перебігають із гарячкою. Немає чіткої кореляції і між характером температурної кривої та вираженістю інших клінічних симптомів.

Серед обстежених нами пацієнтів найбільш тривалою ( $14,7 \pm 2,6$  доби) гарячка була в підгрупі хворих з поєднаним перебігом EBV та CMV ІМ. При EBV ІМ вона склала  $12,3 \pm 1,4$  та  $8,4 \pm 1,1$  діб (тяжкий та середньотяжкий перебіг відповідно), CMV ІМ —  $11,2 \pm 1,8$  діб, ІМ невстановленої етіології —  $9,4 \pm 1,8$  діб. В підгрупі хворих на EBV+CMV ІМ найдовше ( $9,8 \pm 1,3$  доби) зберігались і явища тонзиліту, найменш тривалими ( $7,8 \pm 0,9$  доби) вони були серед хворих з невстановленою етіологією ІМ.

Лімфаденопатія є однією з найтипівіших і ранніх ознак інфекційного мононуклеозу. Вона найбільш виражена впродовж перших 2-х тижнів від початку хвороби, зникає пізніше за інші патологічні прояви. В першу чергу симетрично збільшуються задньо- і передньошийні лімфатичні вузли до 2–3 см в діаметрі, іноді — до 5, у таких випадках вони стають помітними візуально при повертанні голови вбік (рис.1).

При пальпації лімфатичні вузли помірно болючі, еластичні, рухливі, не спаяні між собою та підлеглими тканинами, шкіра над ними не змінена. Зазвичай спостерігається генералізована лімфаденопатія із залученням у патологічний процес аксиллярних та пахових, підключичних, брижових, у деяких випадках — середостінних та бронхолегеневих лімфовузлів, що може призводити до порушень дихання. Характерним є переважання задньошийного лімфаденіту.



**Рис. 1.** Шийний лімфаденіт у хворої на EBV ІМ (клініка інфекційних хвороб НМУ імені О.О.Богомольця).

Біль у горлі є однією з провідних скарг хворих. Фарингіт у вигляді гіперемії піднебінних дужок, язичка, задньої стінки глотки мигдаликів спостерігається з перших днів хвороби.

Гострий тонзиліт, як правило, розвивається дещо пізніше, але на 5-6-й день від початку ІМ у більшості пацієнтів виявляють гіперемію і збільшення мигдаликів із нашаруваннями біло-жовтого кольору, що не виходять за межі мигдаликів (рис. 2). Об'єктивне обстеження виявляє найрізноманітніші запальні

зміни мигдаликів: катаральні, фолікулярні, лакунарні, виразково-некротичні, саме тому хворим на ІМ часто встановлюється попередній діагноз ангіни.

В патологічний процес при ІМ залучаються не тільки піднебінні мигдалики, але й глотковий мигдалик і загалом лімфоїдні утворення ротоглоткового кільця Пирогова. Аденоїдні вегетації призводять до порушення носового дихання, закладеності вух. Нежить не характерна, але можливі незначні слизові виділення з носа. У розпал ІМ пацієнт виглядає блідим, із набрякшими повіками і напіввідкритим ротом внаслідок закладеності носа, що отримало назву «аденоїдне обличчя хворого на ІМ».



**Рис. 2. Гострий тонзиліт у хворі на EBV інфекційний мононуклеоз (клініка інфекційних хвороб НМУ імені О.О.Богомольця).**

В період розпалу хвороби (2-3 тиждень) у хворих виявляють збільшення селезінки та печінки.

Жовтяничні форми хвороби зустрічаються не частіше 5-10% випадків, в той час як помірне підвищення активності аланін- та аспартатамінотрансферази (АлАТ, АсАТ) до 5-6 нормальних значень виявляють у більшості пацієнтів. За нашими спостереженнями, серед дорослих хворих на ІМ гіпертрансфераземія різної вираженості відзначалась в 90% випадків.

Незалежно від наявності жовтяниці може бути підвищеною активність лужної фосфатази. Інколи зустрічаються випадки з вираженими клінічними ознаками гострого гепатиту (нудота, тяжкість у правому підребер'ї, зниження апетиту, жовтяниця) та високими показниками цитолізу (підвищення трансфераз до 1000 У/л і вище). У більшості хворих з жовтяницею виявляють помірну гіпербілірубінемію з переважанням прямої фракції, рідко рівень білірубину в сироватці крові перевищує 100 мкмоль/л. Тривалість жовтяниці складає приблизно тиждень.

В 5–10% випадків ІМ перебігає із висипом, який може бути плямистим, плямисто-папульозним, уртикарним, іноді — із геморагічним компонентом у вигляді петехій. За нашими даними, висип виключно є наслідком попереднього лікування хворих на ІМ напівсинтетичними пеніцилінами (значно

рідше — препаратами цефалоспоринового ряду), з'являється на 3-7 добу від початку застосування антибіотика, не залежить від його дози, може виникати навіть після одноразового прийому препарату. Локалізується висип переважно на симетричних поверхнях шкіри тулуба, рук, стегон (рис.3,4).



**Рис. 3. Висип у хворого Г. на EBV ІМ (клініка інфекційних хвороб НМУ імені О.О.Богомольця).**



**Рис. 4. Висип у хворого Т. на EBV+CMV інфекційний мононуклеоз після застосування цефазоліну (клініка інфекційних хвороб НМУ імені О. О. Богомольця).**

Період висипань триває кілька днів, до тижня, може не супроводжуватись гарячкою, свербіжем шкіри, еозинофілією в гемограмі. У осіб, що застосовували препарати групи цефалоспоринів, можлива короткочасна (впродовж 1-2 діб) екзантема, частіше макульозного характеру, без геморагічного компоненту. Енантема на м'якому піднебінні спостерігається у ~20% випадків (рис. 5). При ІМ описані також поодинокі випадки вузлової еритеми та мультиформної еритеми.



**Рис. 5. Геморагічні прояви на слизовій ротоглотки. Хворий 18 років, EBV ІМ (клініка інфекційних хвороб НМУ імені О.О.Богомольця).**

Типові гематологічні зміни при ІМ характеризуються лейкоцитозом — перш за все, за рахунок збільшення кількості CD8 цитотоксичних лімфоцитів (в окремих випадках можливі гіперлейкоцитоз і лейкопенія), абсолютним та відносним лімфоцитозом та появою атипових мононуклеарів (віроцитів), що являють собою активовані CD8 цитотоксичні Т-лімфоцити, у відповідь на циркулюючі EBV-інфіковані В-лімфоцити (рис. 6).

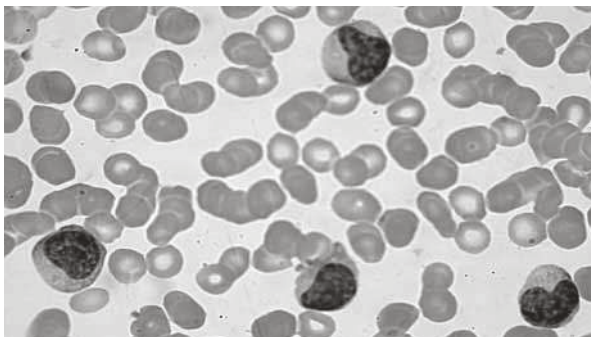
Можливі гемолітична анемія, зниження кількості тромбоцитів аутоімунного генезу, ШОЕ помірно прискорена. В перші дні хвороби віроцити можуть бути відсутні. У розпал ІМ — на 2-му тижні захворювання — їхній відносний рівень сягає від 10-15 до 70-80%. Мононуклеарна реакція триває до 2-3 тижнів, іноді — місяць.

Гемограма зазвичай нормалізується пізніше клінічного одужання, гематологічні зміни спостерігаються до 5-6-го тижня хвороби, в деяких випадках тривалість лімфоцитозу може затримуватись до 4-6 місяців. Надто високий рівень віроцитів у крові (>50%), тривала відсутність позитивної динаміки показників гемограми потребують уваги, залучення гематолога до проведення диференціальної діагностики з онкогематологічною патологією для уникнення помилки в діагнозі.

Наявність атипових мононуклеарів в загальному аналізі крові не є патогномонічною ознакою ІМ, може виявлятися при інших вірусних інфекційних хворобах.

Обґрунтований діагноз ІМ, як і будь-якої іншої хвороби, перш за все, базується на ретельному аналізі клінічних проявів, даних фізикального обстеження пацієнта. Лабораторна діагностика є допоміжною у встановленні правильного діагнозу.





**Рис. 6.** Атипові мононуклеари в крові хворого П. на EBV інфекційний мононуклеоз (клініка інфекційних хвороб НМУ імені О.О.Богомольця).

Зазвичай хвороба триває 2-4 тижні, одужує пацієнт поступово але астеничний синдром, підвищена стомлюваність, зсув лейкоцитарної формули крові вправо можуть утримуватись декілька місяців, перш ніж самопочуття повністю відновиться. Підвищена втомированість заважає продуктивності та якості життя і є останнім проявом хвороби перед повним одужанням.

До атипового перебігу ІМ належать випадки захворювання, коли проявляються лише деякі типові симптоми (наприклад, поліаденіт) або домінують ознаки, які не є типовими — екзантема, жовтяниця, симптоми ураження нервової системи тощо.

В деяких випадках у гемограмі відсутні атипові мононуклеари або їхній відсоток складає менше десяти. За нашими спостереженнями, атиповий перебіг ІМ частіше зустрічається у пацієнтів із наявною супутньою патологією (гайморит, хронічний тонзиліт), після тонзилектомії.

ІМ, спричинений CMV, зустрічається у будь-якому віці, але частіше реєструється серед молодих дорослих. За нашими даними вцілому хвороба характеризується типовим перебігом, але на відміну від EBV-мононуклеозу менш виражені тонзиліт і шийний поліаденіт. В крові відсутні гетерофільні антитіла (їхня наявність є типовою ознакою EBV-мононуклеозу), але інші минулі імунологічні порушення діагностуються досить часто, включають наявність криоглобулінів, ревматоїдного фактору, антинуклеарних антитіл.

Особливості ІМ, спричиненого іншими збудниками (не EBV, не CMV-мононуклеоз) вивчаються, але вже сьогодні доведено, що вони характеризуються відсутністю гетерофільних антитіл.

## 5. Перебіг інфекційного мононуклеозу

Вбільшості хворих ІМ має сприятливий перебіг і прогноз. У дітей до 10 років первинне інфікування вірусом переважно безсимптомне. Класичний ІМ можливий, але переважають легкі та середньотяжкі форми хвороби. Частота маніфестних форм ІМ, а серед останніх — питома вага тяжких форм зростають з віком. Основними критеріями тяжкості інфекційного мононуклеозу є вираженість інтоксикаційного синдрому та гематологічних змін, тривалість гарячки та хвороби вцілому, наявність ускладнень.

Серед підлітків і молодих дорослих, принаймні, у половини після первинного інфікування розвивається клінічно маніфестний ІМ.

Тяжкість первинної інфекції EBV у дорослих збільшується з віком. У порівнянні із пацієнтами дитячого і підліткового віку спостерігається більш тривала гарячка (іноді до 3-4 тижнів), клінічно маніфестна залученість печінки у патологічний процес, менш виражена лімфаденопатія.

Останнім часом відзначається зростання загального рівня захворюваності на ІМ та збільшення кількості тяжких форм. Збільшилась також кількість випадків ІМ із затяжним перебігом хвороби, що триває довше ніж 3 місяці. За нашими спостереженнями тяжкий перебіг хвороби (у 45 осіб із 207 госпіталізованих дорослих пацієнтів на ІМ, що складає 21,74%) спостерігався лише у хворих на EBV ІМ, у решти пацієнтів з гострим ІМ (162 особи, 78,26%,  $p < 0,05$ ) встановлений середньотяжкий перебіг захворювання. Рівень віроцитозу не завжди корелює з тяжкістю хвороби, найбільший відсоток атипичних мононуклеарів (70% і >) зафіксований у хворих з середньотяжким перебігом хвороби.

Атипичні форми захворювання не завжди мають легкий перебіг, можливий розвиток ускладнень. Так, у 2 (0,97%) хворих, яких хвороба перебігала без тонзиліту, зареєстровані ускладнення: інфаркт селезінки у одного та реактивний панкреатит у іншого пацієнта.

У разі тривалості клінічних проявів більше 6 місяців необхідна ретельна верифікація діагнозу та обстеження на предмет виявлення хронічної супутньої патології, первинних та набутих імунодефіцитних станів.

На практиці діагноз «хронічний ІМ» необґрунтовано встановлюють пацієнтам із астеничним синдромом після перенесеного ІМ, що може тривати декілька місяців, хворим із реактивованою герпесвірусною інфекцією, посилаючись на факт перенесеного в минулому ІМ (часто — неверифікованого) після більш або менш тривалого періоду латентної інфекції.

Не виключена також вірогідність повторного захворювання на ІМ, викликаного іншим збудником. Слід пам'ятати загальні закономірності перебігу герпесвірусних інфекцій, та те, що ІМ незалежно від етіології є результатом первинного зараження людини EBV або іншими збудниками хвороби, які залишаються в організмі людини назавжди після клінічного одужання.

Лише в деяких випадках, зумовлених імунodefіцитними станами, інфекція реактивується в тій чи іншій формі, що має практичне значення у виборі лікувальної тактики, яка має бути націленою не тільки на пригнічення вірусу, але й впливати на патологічні стани, що викликали імунодепресію.

*Хронічна активна EBV-інфекція*, вперше описана в 1940-х, є наслідком неналежного контролю імунної відповіді людини над реплікацією вірусу. Незважаючи на те, що спостерігається порівняно рідко, хвороба відзначається тяжкістю перебігу і високою летальністю; характеризується пролонгованою гарячкою, поліаденітом, гепатолієнальним синдромом впродовж не менше 6 місяців. Серед клінічних проявів описують панцитопенію, гіпергамглобулінемію, В- або Т-клітинну злویксісну лімфому, інші лімфопроліферативні стани. Типовими ознаками є наявність суттєвого вірусного навантаження в тканинах і периферичній крові та специфічний серологічний профіль: високі титри антигін до капсидного та раннього антигенів. Патогенез хронічної активної EBV-інфекції залишається недостатньо вивченим. Ключову роль відіграє функціональна недостатність Т цитотоксичних лімфоцитів і натуральних кіллерів. Але яким саме чином вірус уникає імунного розпізнавання, залишається незрозумілим і потребує подальших досліджень.

## 6. Ускладнення інфекційного мононуклеозу

Частота ускладнень, які значно погіршують прогноз, не перевищує 5%. До найбільш типових, що описані в  $\geq 1\%$  випадків ІМ відносять обструкцію дихальних шляхів внаслідок набряку тканин ротоглотки, менінгоенцефаліт, агранулоцитоз, автоімунну анемію і тромбоцитопенію, що може бути причиною геморагічного синдрому і проявлятися петехіальною висипкою, крововиливами та кровотечами, гематурією, гематомою селезінки. В гемограмі на тлі тромбоцитопенії та анемії можлива поява імунобластів, анізоцитозу та поїкілоцитозу.

Серед різноманітних ускладнень, що трапляються рідко, менше ніж у 1% хворих, в літературі описують розрив селезінки, міокардит, перикардит, пневмонит, кон'юнктивіт, психологічні порушення, неврологічні ускладнення: стовбуровий енцефаліт, паралічі черепних нервів, в т. ч. параліч Белла або прозоплегія (параліч мімічної мускулатури, зумовлений ураженням лицьового нерву), синдром Гійєна-Барре, синдром Ландрі, поліневрит, поперечний мієліт, психоз, оптичний неврит, мозочкова атаксія.

Неврологічні ускладнення можуть розвиватися за відсутності чітких проявів інфекційного мононуклеозу (стертий, атипичний перебіг). При EBV інфекційному мононуклеозі можливий розвиток EBV-асоційованого гемофагоцитарного синдрому, що проявляється анемією, тромбоцитопенією, панцитопенією та дисемінованою внутрішньосудинною коагулопатією, нерідко з летальним виходом.

Найчастіше причиною смерті при ІМ є розрив селезінки. Це ускладнення зустрічається менше ніж у 0,5% хворих, частіше серед чоловіків 20-30 років на другому-третьому тижнях хвороби на тлі спленоменгалії, іноді може бути першим проявом захворювання. Характеризується появою раптового гострого болю в животі з іррадіацією в ліве плече, тахікардією та гіпотонією. У більшості хворих визначаються позитивні симптоми подразнення очеревини. В 15-20% випадків можливий повторний розрив органу. Через несвоєчасну діагностику, затримку в наданні невідкладної допомоги летальність може перевищувати 30%. Серед інших абдомінальних ускладнень зустрічаються тяжкі гепатити з масивними некрозами печінки та можливим розвитком печінкової коми.

За наявності ангіни можуть виникати паратонзиліти та паратонзиллярні абсцеси. У разі приєднання вторинної бактеріальної мікрофлори розвиваються гнійні запалення лімфатичних вузлів, синусити, мастоїдіт, сіалоденіт, анаеробний сепсис. До більш рідкісних ускладнень відносять орхіт, паротит, тиреоїдит, увеїт, інфаркт селезінки.

Описані летальні випадки при тяжких ураженнях серцево-судинної системи, крововиливах у мозок при розвитку тромбоцитопенії. У маленьких дітей описана смерть від асфіксії, зумовленої розвитком крупу.

На тлі імунодефіциту внаслідок дефектної спадкової відповіді (лімфопроліферативна хвороба, пов'язана з Х-хромосою, хвороба Дункана, синдром Партіло) у хлопчиків можлива неадекватно сильна імунна відповідь на EBV-інфекцію через ті чи інші мутації в Х-хромосомі. Серед тяжких ускладнень можливі фульмінантний гепатит, гостра недостатність кісткового мозку, панцитопенія, геморагічного синдрому на тлі гарячки, лімфаденопатії та гепатоспленоменгалії. Прогноз ІМ при хворобі Дункана несприятливий, летальність складає до 50%.

За нашими спостереженнями ускладнення зафіксовані у 35 з 207 хворих на ІМ, що складає 16,91%, достовірно частіше ( $p < 0,05$ ) вони виявлялися при EBV ІМ. В структурі ускладнень переважали абдомінальні (65,71%,  $p < 0,05$ ), такі як реактивний панкреатит (5,80%), асцит (2,42%), підкапсульна гематома селезінки (0,97%) та інфаркт селезінки (1,93%).

## 7. Діагностика ІМ

### 7.1. Неспецифічна діагностика ІМ

Діагноз ІМ ґрунтується на сукупності епідеміологічних, анамнестичних, клінічних і лабораторних даних. Гострий початок хвороби, інтоксикаційний синдром із гарячкою, гострий фарінго-тонзиліт, поліаденіт, закладеність носа, гепатолієнальний синдром є опорними клінічними проявами хвороби.

Типові для ІМ зміни в загальному аналізі крові, хоча і не є специфічними, мають провідне значення в діагностиці. В розпал хвороби в гемограмі визначаються помірний лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вправо, атипові мононуклеари, кількість яких варіює, але зазвичай сягає 10% лейкоцитів і більше, помірна тромбоцитопенія, незначно прискорюється ШОЕ.

Не менше ніж у 80 % дорослих хворих на ІМ при біохімічному дослідженні крові виявляють підвищення в декілька разів активності трансфераз із переважанням АЛАТ, в деяких випадках — помірну гіпербілірубінемію за рахунок прямої фракції.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (далі — УЗД ОЧП) демонструє збільшення селезінки і печінки, мезентеріальний лімфаденіт. За результатами наших досліджень УЗД виявляє гепатолієнальний синдром на 1-2 тижні хвороби в усіх хворих на ІМ. При обстеженні пацієнтів на 4-5 тижні виявлено помірне зменшення печінки і селезінки, проте у жодного обстеженого на цей період хвороби нормалізації розмірів печінки і селезінки не відмічалось. Через 3 місяці збільшені розміри печінки залишались у 48,7% хворих, селезінки — 15,9%. Лише при проведенні УЗД ОЧП у хворих були виявлені збільшені лімфатичні вузли у воротах печінки та/чи селезінки, інфаркт та підкапсульна гематома селезінки. Отримані результати свідчать про необхідність тривалого (не менше 3 місяців) диспанверного нагляду за дорослими реконвалесцентами з обов'язковим призначенням УЗД ОЧП в динаміці.

Нашими дослідженнями вперше доведено, що ультразвукове дослідження органів черевної порожнини є одним із вагомих критеріїв визначення ступеня тяжкості ІМ та виявлення таких ускладнень як інфаркт або гематома селезінки на всіх етапах хвороби, додатковим критерієм ефективності лікування та раннього прогнозування наслідків хвороби.

Дослідження імунограми не є доцільним за типового перебігу ІМ. Затяжний перебіг хвороби, реактивована герпесвірусна інфекція потребують аналізу імунологічних показників. Дефіцит цитотоксичних Т-лімфоцитів сьогодні розглядається як основний імунний дефект, що грає провідну роль в реактивації герпесвірусних інфекцій. При цьому важливо визначати активність спонтанної та індукованої продукції  $\gamma$ -ІФН лімфоцитами та концентрацію цього цитокіна в сироватці крові, оскільки саме цей медіатор активує цитотоксичні Т-лімфоцити та сприяє їхньому дозріванню.

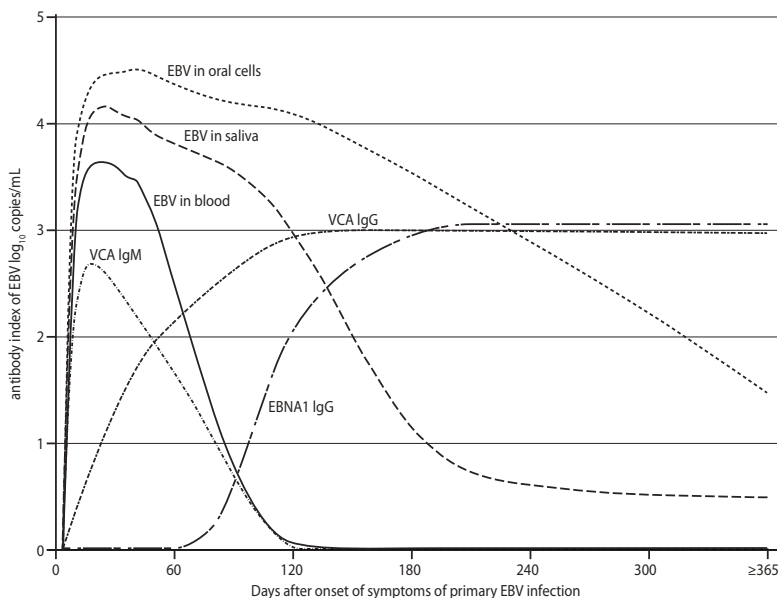
## 7.2. Специфічна діагностика ІМ

Серед розмаїття лабораторних методів верифікації діагнозу ІМ найбільш широке практичне застосування мають сьогодні серологічні методи (імуноферментний, імуносорбентний, імуноблотинг), що дають можливість ідентифікувати специфічні АТ різних класів а також прямі методи якісної і кількісної ідентифікації вірусу в біологічних рідинах (ПЛР) і в уражених тканинах (імуногістохімічний метод).

*Серологічна діагностика ІМ.* Динаміка специфічних імуноглобулінів до різних антигенів EBV (Рис. 7) дає можливість верифікації діагнозу на різних стадіях інфекційного процесу. Інфекційний мононуклеоз EBV-етиології характеризується наявністю в сироватці крові IgM до капсидного антигену (VCA EBV IgM) і відсутністю антитіл до ядерного антигену (EBNA1 IgG). VCA EBV IgG можуть виявлятися у гострій період, але в меншій кількості у порівнянні із VCA EBV IgM. У період реконвалесценції (1–3 місяці від початку хвороби), титри VCA EBV IgM прогресивно зменшуються, в той час як VCA EBV IgG наростають і виявляються впродовж усього життя. Між 3-м і 6-м місяцем від початку хвороби VCA EBV IgM зникають, тоді як EBNA1 IgG з'являються і персистують впродовж життя. Перелічені серологічні маркери (VCA EBV IgM, VCA EBV IgG, EBNA1 IgG) можуть бути позитивними в період пізньої реконвалесценції і у випадках реактивації EBV-інфекції (Таб.2). До даткове визначення авідності IgG в таких ситуаціях стає вирішальним для уточнення давності процесу. Наявність в сироватці крові VCA EBV IgM і VCA EBV IgG із низькою авідністю (індекс авідності <30-35%) свідчить про гостру або нещодавно перенесену інфекцію (низькоавідні IgG можуть виявлятися впродовж 3 місяців від початку інфекції).

Хронічний процес характеризується відсутністю IgM, позитивними IgG із високою авідністю (ІА>40%). При реактивованій інфекції в крові виявляються високоавідні IgG, їхні титри зростають в 3–4 рази при повторному дослідженні через 2 тижні, іноді (рідко) можуть знову з'являтися IgM.

Таким чином ІМ EBV етіології характеризується наявністю VCA EBV IgM, відсутністю EBNA1 IgG, можливе виявлення VCA EBV IgG із низькою авідністю. До датково в серологічній діагностиці можуть використовуватися антитіла до раннього антигену.



**Рис. 7.** EBV-інфекційний мононуклеоз. Динаміка вірусного навантаження і серологічний профіль (Clin Microbiol Rev. 2011 January; 24(1): 193–209).

Серологічний профіль за специфічними антитілами до антигенів EBV і гетерофільними АТ є суттєвим підґрунтям для проведення диференційної діагностики ІМ із іншими патологічними станами, асоційованими із EBV (таб.2)

**Таблиця 2.** Серологічна відповідь на EBV інфекцію

Наявність гетерофільних і специфічних антитіл / Клінічні форми EBV інфекції	Гетерофільні АТ	Антитіла до капсидного антигену (anti-VCA EBV)		Антитіла до раннього антигену (anti-EA EBV)		Антитіла до ядерного антигену (anti-EBNA)
		IgM	IgG	Diffuse EA	Restricted EA	
ІМ	+	+	+	+	—	—
Перенесений ІМ	—	—	+	—	—	+
Хронічна активна EBV-інфекція	—	—	+++	+	+	+
Лімфома Беркитта	—	—	+++	+/-	+	+
Назофарингеальна карцинома	—	—	+++	+	+/-	+

Серологічна діагностика ІМ, спричиненого іншими вірусами, базується на тих же принципах. Діагноз може бути верифікований за наявністю специфічних ІgM та ІgG із низькою авідністю та відсутністю серологічних маркерів EBV моноклеозу і гетерофільних антитіл у плазмі крові.

*Молекулярно-біологічні методи діагностики ІМ.* EBV і інші етіологічні чинники можуть бути ідентифіковані в тканинах за допомогою імуногістохімічного методу. ПЛР є методом вибору для якісного і кількісного визначення ДНК EBV та інших герпесвірусів у крові і інших біологічних рідини а також для кількісного вірусологічного аналізу при дослідженні зразків тканин.

Слід пам'ятати, що ДНК EBV і CMV можуть визначатися в слині впродовж місяців після перенесеного ІМ, у деяких хворих — протягом життя. Зазвичай такі пацієнти не потребують лікування при відсутності клінічних показань. Діагностика гострого ІМ зазвичай не потребує визначення вірусного навантаження, якісної ПЛР цілком достатньо для верифікації діагнозу.

Кількісне визначення ДНК герпесвірусів є важливим в трансплантології, але може використовуватись для уточнення діагнозу ІМ у пацієнтів із атиповими проявами ІМ, та у пацієнтів раннього віку з негативним тестом на гетерофільні антитіла. Кількісна ПЛР може бути корисною для моніторингу ефективності противірусної терапії (метою якої є зниження вірусного навантаження до рівня, що не визначається, або до рівня <1000 копій/мл).

У імунокомпетентних хворих на ІМ EBV етіології вірусне навантаження зазвичай 5000 копій/мл в цільній крові в перші 7–10 днів хвороби, порівняно із 5000 до  $\geq 50000$  копій/мл в цільній крові реципієнтів донорських органів; вірусне навантаження в латентний період герпесвірусних інфекцій рідко буває  $> 1000$  копій/мл в цільній крові.

Методом ПЛР можна виявляти ДНК герпесвірусів в цільній крові, плазмі, інших біологічних рідини, культурі моноклеарних клітин. Деякі експерти рекомендують визначати вірус в плазмі, але більшість надає перевагу цільній крові. Кількість копій ДНК в плазмі зазвичай в 10-100 разів нижча ніж при дослідженні конкомінантних зразків цільної крові. Цероброспінальна рідина (ЦСР) має тестуватись за допомогою ПЛР при ускладненнях ІМ з боку ЦНС. Латентна герпесвірусна інфекція характеризується відсутністю вірусної ДНК у крові з огляду на те, що вірус персистує внутрішньоклітинно. EBV присутній у період латенції виключно в циркулюючих В-клітинах пам'яті і зазвичай його рівень є нижчим за пороговий. Моніторинг вірусного навантаження у динаміці дозволяє ідентифікувати реактивацію інфекції.

















