

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КУЗЬ ОЛЬГА ВІТАЛІЇВНА

УДК: 616.1:616-092:612.1:616-002:616-01

ДИСЕРТАЦІЯ
ПОРУШЕННЯ ГЕМОСТАЗУ, ЩО ІНДУКОВАНІ ГЕРПЕТИЧНОЮ
ІНФЕКЦІЄЮ У ДІТЕЙ

22 «Охорона здоров'я»

228 «Педіатрія»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ О.В.Кузь (підписано ЕП)

Науковий керівник:

Дудник Вероніка Михайлівна, доктор медичних наук, професор

Вінниця 2026

АНОТАЦІЯ

Кузь О.В. Порухення гемостазу, що індуковані герпетичною інфекцією у дітей. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія». – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2026.

Метою роботи було визначити особливості порушення в системі гемостазу у дітей внаслідок герпетичної інфекції, на підставі оцінки патогенетичної ролі маркерів інфекційно-запального процесу, поліморфізму V617F гена JAK2 та визначення рівня ендотеліну-1 в сироватці крові обстежуваних дітей.

Дисертація присвячена вирішенню актуальної для сучасної педіатрії науково-практичної проблеми – удосконалення діагностики та прогнозування тяжкості порушень системи гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією, на основі визначення рівня ендотеліну-1, тромбоцитарних індексів, а також мутацій V617F гена JAK2.

Герпетичні інфекції є одними із найпоширеніших і мають вплив на всі органи й системи, зокрема на систему гемостазу. Порухення системи гемостазу, які вони викликають, є досить різноманітними та можуть носити довготривалий і тяжкий характер. Ключовим є вивчення особливостей розвитку цих порушень у дітей, дослідження зв'язку між клінічною формою, активністю герпетичної інфекції та змінами в лабораторних маркерах (зокрема, маркерах активності запального процесу, тромбоцитарних індексах та ін.), оскільки дитячий організм має свої фізіологічні особливості гемостазу, які можуть впливати на перебіг і прояви герпетичної інфекції. Оцінка проявів порушень гемостазу в залежності від форми й активності захворювання дозволить розробити диференційований підхід до діагностики та лікування таких станів. Це дозволить клініцистам заздалегідь оцінювати вірогідність порушень гемостазу у дітей із герпетичними інфекціями та розробляти персоналізовані стратегії

профілактики, мінімізуючи тромботичні та геморагічні ускладнення у педіатричних пацієнтів.

Програма нашого дослідження включала комплексний аналіз 100 дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні на базі КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради» протягом 2022-2023 рр., віком від 1 місяця до 18 років, із герпетичними інфекціями та порушеннями гемостазу, та 40 практично здорових дітей. Проведення дослідження здійснювалося за умови попереднього отримання інформованої згоди батьків/опікунів, що відповідало вимогам Конвенції ООН про права дитини, а також принципам біоетики та нормам Гельсінської декларації. Усім пацієнтам проведено загальноклінічне обстеження, визначення С-реактивного протеїну, прокальцитоніну, інтерлейкінів-1(ІЛ-1), інтерлейкінів-6(ІЛ-6), показників коагулограми, вмісту ендотеліну-1 і VEGF, тромбоцитарних індексів, а також визначено поліморфізм JAK2^{V617F} методом ПЛР. Дизайн дослідження включав проспективне спостереження та кореляційно-регресійний аналіз отриманих даних.

Наукова новизна: нами доповнені сучасні уявлення щодо впливу герпетичної інфекції на систему гемостазу з урахуванням окремих маркерів інфекційно запального процесу, а саме: визначено зміни рівню ендотеліну-1 в сироватці крові у дітей із порушенням гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, та виявлено його зміни залежно від тяжкості захворювання.

Уперше проведено співставлення показників активності запального процесу із рівнем ендотеліну-1 у дітей із порушенням гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, та встановлено, що при зростанні СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 вірогідно ($p=0,002-0,028$) зростає і рівень ендотеліну-1, що призводить до більш тяжких порушень у системі гемостазу ($r_{xy}=0,306$, $r_{xy}=0,412$, $r_{xy}=0,371$).

Уперше визначено зміни тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від типу порушень та їх тяжкості, а також залежно від показників активності запального процесу, інших показників гемостазу та рівня ендотеліну-1. Уперше проведений аналіз

взаємозв'язку між тромбоцитарними індексами та рівнем ендотеліну-1 встановив наявність позитивного взаємозв'язку між рівнем ендотеліну-1 та показниками PCT ($r_{xy}=0,186$ ($p=0,021$)) та P-LCR ($r_{xy}=0,186$ ($p=0,021$)), а також негативного взаємозв'язку між рівнем ендотеліну-1 та MPV ($r_{xy}=-0,206$ ($p=0,034$)) та PDW ($r_{xy}=-0,109$ ($p=0,012$)).

Уперше проведеним дослідженням встановлено, що у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, виявлено поліморфізм гена JAK2^{V617F}, що відзначалось у (93,33±2,51) % пацієнтів із тромбоцитозом та в меншій кількості у дітей з іншими порушеннями гемостазу (9,76 ± 2,48 % у дітей із тромбоцитопеніями та 55,17±3,41 % – із васкулітами). Також відзначено, що рівні прозапальних цитокінів були в 1,57–2,44 раза вищими, рівень ендотеліну в 1,35 раза вищим, тромбоцитарні індекси також в 1,62–1,98 раза різнились у дітей із наявною мутацією гена JAK2^{V617F} порівняно із дітьми, які даного поліморфізму не мали.

Практична цінність: оптимізовано підхід до діагностики порушення гемостазу у дітей різного віку за рахунок використання сучасних параклінічних маркерів та на підставі результатів проведеного ROC-аналізу. Так визначено, що вміст ендотеліну-1 у сироватці крові дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями був фактором ризику розвитку тяжкої тромбоцитопенії (OR 1,852, 95 % ДІ 1,59 –2,847), тромбоцитозу (OR 3,005, 95 % ДІ 1,231–5,730) та васкуліту (OR 4,285, 95 % ДІ 3,463–7,057).

Уперше було досліджено тромбоцитарні індекси у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, та встановлено, що вони є факторами ризику розвитку тяжкого перебігу. Серед тромбоцитарних індексів маркерами тяжкого перебігу порушень гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією, були показники MPV менше 5,79 fl у дітей із тромбоцитопенією та васкулітом (OR 3,246, 95 % ДІ 2,073–7,487) та (OR 1,974, 95 % ДІ 1,086–3,581 відповідно) та більше 5,8 fl у дітей із тромбоцитозом (OR 2,450, 95 % ДІ 1,867–4,575), а також зростання показника PCT вище 0,55 % відповідно для пацієнтів

із тромбоцитопеніями (OR1,495,95 % ДІ 1,294–2,491), тромбоцитозом (OR2,348, 95 % ДІ 1,786–7,283) та васкулітами (OR1,596, 95 % ДІ 1,072–3,103).

Уперше нашим дослідженням встановлено, що діти, які мали порушення гемостазу, індуковані герпетичними інфекціями, та поліморфізм гена JAK2^{V617F} були у групі ризику щодо розвитку ускладненого перебігу захворювань (OR6,042, 95 % ДІ 2,009–11,733). Своєчасне виявлення даних факторів дає можливість вчасно провести профілактику ускладнень, пов'язаних із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями.

Ключові слова: діти, порушення гемостазу, герпетична інфекція, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, васкуліт, JAK2^{V617F}, тромбоцитарні індекси, С-реактивний протеїн, інтерлейкіни.

ANNOTATION

Kuz O.V. Hemostatic disorders induced by herpes infection in children. – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 “Healthcare” in the specialty 228 “Pediatrics”. – Vinnytsia National Medical University named after M. I. Pirogova Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2026.

The aim of the study was to determine the features of hemostasis system disorders in children due to herpetic infection, based on the assessment of the pathogenetic role of markers of the infectious-inflammatory process, the V617f polymorphism of the JAK2 gene and determination of the level of endothelin-1 in the blood serum of the examined children.

The dissertation is devoted to solving a scientific and practical problem relevant for modern pediatrics - improving the diagnosis and prediction of the severity of hemostasis system disorders induced by herpetic infection, based on the determination of the level of endothelin-1, platelet indices, as well as V617F mutations of the JAK2 gene. Herpetic infections are one of the most common and have an impact on all organs and systems, on the hemostasis system. The hemostasis system disorders that they cause are quite diverse and can be long-term and severe. The key is to study the features of the development of these disorders in children, to study the relationship between the clinical form, the activity of the herpetic infection and changes in laboratory markers (in particular, markers of the activity of the inflammatory process, platelet indices, etc.), since the child's body has its own physiological features of hemostasis, which can affect the course and manifestations of herpetic infection. Assessment of the manifestations of hemostasis disorders depending on the form and activity of the disease will allow developing a differentiated approach to the diagnosis and treatment of such conditions. This will allow clinicians to assess in advance the likelihood of hemostasis disorders in children with herpetic infections and develop personalized prevention strategies, minimizing thrombotic and hemorrhagic complications in pediatric patients.

The study programme included a comprehensive analysis of 100 children aged 1 month to 18 years, hospitalized at the municipal non-profit enterprise “Vinnytsia Regional Children’s Clinical Hospital” during 2022–2023, with herpetic infections and hemostatic disorders, as well as 40 practically healthy children. The study was conducted following prior informed consent from parents/guardians, in compliance with the UN Convention on the Rights of the Child, bioethical principles, and the Declaration of Helsinki. All patients underwent general clinical examination, determination of C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), coagulation parameters, fibrinogen, D-dimer, serum endothelin-1, and VEGF; platelet indices; and determination of the JAK2 V617F polymorphism by PCR. The study design included prospective observation and correlation–regression analysis of the obtained data.

Scientific novelty: We have supplemented current understanding of the effect of herpes infection on the haemostasis system, taking into account specific markers of the infectious inflammatory process, namely, we have determined changes in the level of endothelin-1 in the blood serum of children with haemostasis disorders induced by herpes infection and identified its changes depending on the severity of the disease. For the first time, a comparison of the activity indicators of the inflammatory process with the level of endothelin-1 in children with hemostasis disorders induced by herpetic infection was carried out, and it was found that with an increase in CRP, IL-1 and IL-6, the level of endothelin-1 also increases significantly ($p=0.002-0.028$), which leads to more severe disorders in the hemostasis system ($r_{xy}=0.306$, $r_{xy}=0.412$, $r_{xy}=0.371$). For the first time, changes in platelet indices in children with hemostasis disorders induced by herpetic infection were determined, depending on the type of disorders and their severity, as well as depending on the activity indicators of the inflammatory process, other indicators of hemostasis and the level of endothelin-1. The first analysis of the relationship between platelet indices and endothelin-1 levels found a positive relationship between endothelin-1 levels and PCT ($r_{xy}=0.186$ ($p=0.021$)) and P-LCR ($r_{xy}=0.186$ ($p=0.021$)), as well as a negative relationship between endothelin-1 levels and MPV ($r_{xy}=-0.206$ ($p=0.034$)) and PDW ($r_{xy}=-0.109$

($p=0.012$)). The first study found that in children with hemostasis disorders induced by herpes infection, the JAK2V617F gene polymorphism was detected, which was noted in (93.33 ± 2.51) % of patients with thrombocytosis and in a smaller number in children with other hemostasis disorders (9.76 ± 2.48 % in children with thrombocytopenia and 55.17 ± 3.41 % – with vasculitis). It was also noted that the levels of pro-inflammatory cytokines were 1.57–2.44 times higher, the level of endothelin was 1.35 times higher, and platelet indices were also 1.62–1.98 times different in children with the existing JAK2V617F gene mutation compared to children who did not have this polymorphism.

Practical value: the approach to diagnosing haemostasis disorders in children of different ages has been optimised through the use of modern paraclinical markers and based on the results of ROC analysis. It was determined that the content of endothelin-1 in the blood serum of children with haemostasis disorders induced by herpes infections was a risk factor for the development of severe thrombocytopenia (OR 1.852, 95% CI 1.59–2.847), thrombocytosis (OR 3.005, 95% CI 1.231–5.730) and vasculitis (OR 4.285, 95% CI 3.463–7.057). Platelet indices were studied for the first time in children with hemostasis disorders induced by herpetic infections and found to be risk factors for the development of severe courses. Among platelet indices, markers of severe hemostasis disorders induced by herpes infection were MPV values less than 5.79 fl in children with thrombocytopenia and vasculitis (OR 3.246, 95 % CI 2.073–7.487 and OR 1.974, 95 % CI 1.086–3.581, respectively) and more than 5.8 fl in children with thrombocytosis (OR 2.450, 95 % CI 1.867–4.575), as well as an increase in PCT above 0.55 %, respectively, for patients with thrombocytopenia (OR 1.495, 95 % CI 1.294–2.491), thrombocytosis (OR 2.348, 95 % CI 1.786–7.283) and vasculitis (OR 1.596, 95 % CI 1.072–3.103). For the first time, our study found that children who had hemostasis disorders induced by herpetic infections and the JAK2 V617F gene polymorphism were at risk for developing a complicated course of the disease (OR 6.042, 95 % 2.009–11.733). Early detection of these factors makes it possible to timely prevent complications associated with hemostasis disorders induced by herpetic infections.

Keywords: children, hemostasis disorders, herpetic infection, thrombocytopenia, thrombocytosis, vasculitis, JAK2 V617F, platelet indices, C-reactive protein, interleukins.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Дудник В.М., Кузь О.В. (2025). Аналіз вмісту ендотеліну-1 у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, залежно від тяжкості й активності захворювання. *Сучасна педіатрія. Україна (Q4)*, 2(146), 52-56. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus)**

2. Дудник В.М., Кузь О.В. (2025). Прогностичне значення показників тромбоцитів у дітей з гемостатичними порушеннями, спричиненими герпетичною інфекцією, та їх зв'язок з активністю запального процесу. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія (Q4)*, 2(102), 60-65. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus)**

3. Дудник В.М., Кузь О.В. (2025) Аналіз тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, та їх зв'язок із показниками активності запального процесу. *Проблеми клінічної педіатрії*, 3(69), 79-84. **(Фахове видання України)**

4. Кузь О.В. (2025). Вміст окремих маркерів активності запального процесу залежно від типу та тяжкості порушень гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією в дітей. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 29(3), 431-434. **(Фахове видання України)**

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Кузь О.В. Тромбоцитопенія асоційована з герпетичною інфекцією. *Матеріали XX Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2023»*. Вінниця, 21-22 квітня 2023 року, С. 610.

6. Кузь О.В. Особливості розвитку порушень в системі гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією у дітей. *Матеріали Науково-практичної конференції "Наука сьогодні: сталий розвиток, технології та інновації"*. Дніпро, 30-31 травня 2025 року, С. 57-61.

7. Дудник В.М., Кузь О.В. Вміст окремих маркерів активності запального процесу залежно від типу порушень гемостазу та їх тяжкості у дітей із герпетичною інфекцією. *Матеріали X Міжнародної науково-практичної конференції «Science In The Modern World: Innovations And Challenges»*. Торонто, Канада, 15-17 травня 2025 року, С. 99-103.

8. Дудник В.М., Кузь О.В. Аналіз лабораторних показників у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від наявності мутації V617F гена JAK2. *Матеріали XI Міжнародної науково-практичної конференції «Science and technology: challenges, prospects and innovations»*. Осака, Японія, 19-21 червня 2025 року, С. 33-38.

9. Кузь О.В. Аналіз клініко-параклінічних ознак порушень в системі гемостазу, індукованого герпетичними інфекціями у дітей із мутацією V617F гена JAK2. *Матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції «European Congress Of Scientific Discovery»*. Мадрид, Іспанія, 26-28 травня 2025 року, С. 142-145.

10. Кузь О.В. Клінічна та параклінічна характеристика дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією. *Матеріали X Міжнародної науково-практичної конференції «Scientific Research: Modern Challenges and Future Prospects»*. Мюнхен, Німеччина, 12-14 травня 2025 року, С. 89-93.

11. Кузь О.В. Тромбоцитарні індекси як прогностичні маркери тяжкості стану у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією. *Матеріали XII Міжнародної науково-практичної конференції «Current trends in scientific research development»*. Бостон, США, 4-6 липня 2025 року, С. 52-58.

ЗМІСТ

	Стор.
АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ	12
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	14
ВСТУП.....	15
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕНЬ В СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ У ДІТЕЙ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	22
1.1. Етіологія, епідеміологія та патогенез порушень гемостазу, індукованих герпетичними інфекціями: тромбоцитопенія, тромбоцитоз та васкуліти.....	24
1.2. Роль прозапальних цитокінів у порушеннях гемостазу, індукованих герпетичними інфекціями.....	40
1.3. Тромбоцити та тромбоцитарні індекси як маркери активності запального процесу та тяжкості порушень гемостазу, індукованих герпетичними інфекціями.....	42
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ...	50
2.1. Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих.....	51
2.2. Матеріали та методи дослідження.....	68
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ПОРУШЕНЬ У СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ, ІНДУКОВАНИХ ГЕРПЕТИЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ У ДІТЕЙ, ОЦІНКА ЇХ ПРОЯВІВ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ФОРМИ Й АКТИВНОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ	72
3.1. Вміст окремих маркерів активності запального процесу залежно від типу порушень гемостазу, їх тяжкості й етіологічного чинника у дітей із герпетичною інфекцією.....	73

3.2. Оцінка змін показників гемостазу та їх зв'язок із маркерами активності запального процесу у дітей із герпетичною інфекцією.....	78
3.3. Аналіз рівня ендотеліну-1 у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією та його зв'язок із показниками активності запального процесу.....	84
3.4. Аналіз тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, та їх зв'язок із показниками активності запального процесу.....	90
РОЗДІЛ 4. НАЯВНІСТЬ ПОЛІМОРФІЗМУ V617F ГЕНА JAK2, ТА ЙОГО ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНИМИ ОЗНАКАМИ ПОРУШЕННЯ В СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ	102
РОЗДІЛ 5. ПРОГНОСТИЧНІ ФАКТОРИ РОЗВИТКУ ПОРУШЕНЬ У СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ, ІНДУКОВАНИХ ГЕРПЕТИЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ У ДІТЕЙ	114
5.1. Прогностичні фактори (прозапальні маркери) розвитку порушення у системі гемостазу у дітей, що перенесли вірусну інфекцію.....	115
5.2. Прогностичні фактори (показники системи гемостазу) розвитку порушення у системі гемостазу у дітей, які перенесли вірусну інфекцію.....	120
5.3. Прогностичні фактори (тромбоцитарні індекси) розвитку порушення у системі гемостазу у дітей, що перенесли вірусну інфекцію.....	130
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	144
ВИСНОВКИ.....	158
ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ.....	161
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	162
ДОДАТОК А.....	183
ДОДАТОК Б.....	186

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

АДФ	- аденозиндифосфат
АЧТЧ	– частково активований тромбопластиновий час
ДІ	– довірчий інтервал
ЕТ	- есенціальний тромбоцитоз
ІЛ-1	– інтерлейкін-1
ІЛ-6	– інтерлейкін-6
ІТП	– імунна тромбоцитопенія
ПТЧ	– протромбіновий час
СРП	– С-реактивний протеїн
CMV	– цитомегаловірус
EBV	– Ебштейн-Барр вірус
HHV6	– вірус людського герпесу 6 типу
HHV7	– вірус людського герпесу 7 типу
HSV1	– простий вірус герпесу 1 типу
HSV2	– простий вірус герпесу 2 типу
MPV	– середній об'єм тромбоцитів
PCT	– тромбоцитокрит
PDW	– ширина розподілу тромбоцитів
P-LCR	– співвідношення великих клітин тромбоцитів

ВСТУП

Актуальність теми.

Актуальність вивчення порушень гемостазу, спричинених герпетичною інфекцією у дітей, визначається значною поширеністю даної групи інфекційних агентів, різноманітністю їх проявів та потужним системним впливом на судинно-тромбоцитарну систему. Незважаючи на загальновідомі порушення, викликані герпесвірусами, з боку нервової та імунної систем, що є чутливими до впливу вірусів сімейства *Herpesviridae*, вони також мають здатність активно взаємодіяти із системою гемостазу, порушуючи її баланс між згортанням крові та фібринолізом [137].

Герпетичні інфекції мають значний вплив на систему гемостазу через системну запальну відповідь. Герпесвіруси здатні провокувати зміни в усіх ланках гемостазу (коагуляційному каскаді, тромбоцитах, фібринолізі) за рахунок прямого та опосередкованого впливу на всі ланки гемостазу, що може призводити до тромботичних або геморагічних ускладнень. В основі цих патологічних змін лежить системна запальна відповідь, пряме пошкодження ендотелію судин вірусом та як наслідок – активація згортальної системи [39]. Саме тому, зважаючи на високий ризик рецидивів та потенційну тяжкість ускладнень, викликаних герпесвірусами, в дитячому віці, критично важливим є раннє прогнозування ризику розвитку порушень гемостазу та їх тяжкості з метою подальшої профілактики цих станів.

Активна герпетична інфекція у дітей індукує гіперкоагуляцію: зростає здатність тромбоцитів до агрегації, а також підвищуються ключові маркери тромбоутворення, такі як Д-димер і розчинні комплекси фібрин-мономеру. Важливо, що ступінь цих коагуляційних зрушень є прямим відображенням клінічної форми та поточної активності інфекційного процесу [117].

Ключовим є вивчення особливостей розвитку цих порушень у дітей, дослідження зв'язку між клінічною формою, активністю герпетичної інфекції та змінами в лабораторних маркерах (зокрема, маркерах активності запального

процесу, тромбоцитарних індексах та ін.), оскільки дитячий організм має свої фізіологічні особливості гемостазу, які можуть впливати на перебіг та прояви герпетичної інфекції. Оцінка проявів порушень гемостазу в залежності від форми й активності захворювання дозволить розробити диференційований підхід до діагностики та лікування таких станів. Це дозволить клініцистам заздалегідь оцінювати вірогідність порушень гемостазу у дітей із герпетичними інфекціями та розробляти персоніфіковані стратегії профілактики, мінімізуючи тромботичні та геморагічні ускладнення у педіатричних пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами. Дисертаційна робота є фрагментом наукового дослідження кафедри педіатрії №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова «Удосконалення діагностики, лікування та визначення прогнозу різних соматичних та орфанних захворювань у дітей», номер державної реєстрації 0119U000327 та «Надання медичної допомоги дітям із загальними та рідкісними захворюваннями на засадах доказової медицини», номер державної реєстрації 0124U001369.

Мета дослідження: визначити особливості порушення в системі гемостазу у дітей внаслідок герпетичної інфекції, на підставі оцінки патогенетичної ролі маркерів інфекційно-запального процесу, поліморфізму V617F гена JAK2 та визначення рівня ендотеліну-1 в сироватці крові обстежуваних дітей

Завдання дослідження:

1. Дослідити особливості порушень системи гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією, та оцінити їх прояви залежно від форми та активності захворювання.
2. Визначення рівня ендотеліну-1 в сироватці крові при порушеннях системи гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією.
3. Оцінка тромбоцитарних індексів при порушеннях системи гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією.

4. Провести аналіз поліморфізму гена $JAK2^{V617F}$ та його взаємозв'язок із клініко-параклінічними ознаками порушень в системі гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією.
5. Прогнозування порушень системи гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією, на основі рівня ендотеліну-1, тромбоцитарних індексів і мутацій V617F гена JAK2.

Об'єкт дослідження – порушення в системі гемостазу у дітей з герпетичною інфекцією.

Предмет дослідження: Клініко-анамнестичні показники, біохімічні маркери активності інфекційно-запального процесу, показники діагностики порушень в системі гемостазу, загальноклінічні аналізи, зокрема тромбоцитарні індекси, вміст ендотеліну-1 у сироватці крові, молекулярні дослідження поліморфізму V617F гена JAK2.

Методи дослідження: клінічного спостереження (збір скарг, анамнезу, фізикальне обстеження); лабораторні: загальні біохімічні обстеження (С-реактивний протеїн (СРП), імуноферментні (вміст ендотеліну-1, інтерлейкінів (IL)); молекулярні дослідження поліморфізму V617F гена JAK2; методи статистичної обробки результатів дослідження (варіаційної статистики та кореляційно-регресійного аналізу).

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше визначено зміни рівню ендотеліну-1 у сироватці крові у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, та виявлено його зміни залежно від тяжкості захворювання. Так, рівень ендотеліну-1 у сироватці крові дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, не лише був вірогідно ($p \leq 0,001$) вищим порівняно із здоровими дітьми, а й різнився залежно від типу порушення та був вірогідно ($p \leq 0,05$) вищим у пацієнтів із васкулітами. Також необхідно зазначити, що рівень ендотеліну-1 у дітей із тяжкими порушеннями різнився в межах (22,18–46,45%) від тих, хто мав легкий перебіг.

Уперше проведено співставлення показників активності запального процесу із рівнем ендотеліну-1 у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, та встановлено, що при зростанні СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 вірогідно ($p=0,002-0,028$) зростає і рівень ендотеліну-1, що призводить до більш тяжких порушень у системі гемостазу ($r_{xy}=0,306$, $r_{xy}=0,412$, $r_{xy}=0,371$).

Проведений аналіз тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, показав їх зміни залежно від типу порушень та їх тяжкості, а також залежно від показників активності запального процесу, інших показників гемостазу та рівня ендотеліну-1. Так, встановлено вірогідну ($p \leq 0,05$) різницю в межах (29,64–80,68%) між показниками MPV, PCT, PDW, P-LCR при рівнях показників запальної відповіді в межах IV кuartилів та I-II кuartилів.

Уперше проведений аналіз взаємозв'язку між тромбоцитарними індексами та рівнем ендотеліну-1 встановив наявність позитивного взаємозв'язку між рівнем ендотеліну-1 і показниками PCT ($r_{xy}=0,186$ ($p=0,021$)) та P-LCR ($r_{xy}=0,186$ ($p=0,021$)), а також негативного взаємозв'язку між рівнем ендотеліну-1 та MPV ($r_{xy}=-0,206$ ($p=0,034$)) та PDW ($r_{xy}=-0,109$ ($p=0,012$)).

Уперше проведеним дослідженням встановлено, що у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, виявлено поліморфізм гена $JAK2^{V617F}$, що відзначалось у $93,33 \pm 2,51\%$ пацієнтів із тромбоцитозом та в меншій кількості у дітей із іншими порушеннями гемостазу ($9,76 \pm 2,48\%$ у дітей із тромбоцитопеніями та $55,17 \pm 3,41\%$ – із васкулітами). Також відзначено, що рівні прозапальних цитокінів були в 1,57–2,44 раза вищими, рівень ендотеліну в 1,35 разів вищим, тромбоцитарні індекси також в 1,62–1,98 раза різнились у дітей із наявною мутацією гена $JAK2^{V617F}$ порівняно з дітьми, які даного поліморфізму не мали.

Практичне значення отриманих результатів. Проведеним дослідженням вперше встановлено, що вміст ендотеліну-1 у сироватці крові дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями був фактором ризику розвитку тяжкої тромбоцитопенії (OR 1,852, 95 % ДІ 1,592–

2,847), тромбоцитозу (OR 3,005, 95 % ДІ 1,231–5,730) та васкуліту (OR 4,285, 95 % ДІ 3,463–7,057).

Уперше було досліджено тромбоцитарні індекси у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, та встановлено, що вони є факторами ризику розвитку тяжкого перебігу. Серед тромбоцитарних індексів маркерами тяжкого перебігу порушень гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією були показники MPV менше 5,79 fl у дітей із тромбоцитопенією та васкулітом (OR 3,246, 95 % ДІ 2,073–7,487 та OR 1,974, 95 % ДІ 1,086–3,581 відповідно) та більше 5,8 fl у дітей із тромбоцитозом (OR 2,450, 95 % ДІ 1,867–4,575), а також зростання показника PCT вище 0,55 % відповідно для пацієнтів із тромбоцитопеніями (OR 1,495, 95 % ДІ 1,294–2,491), тромбоцитозом (OR 2,348, 95 % ДІ 1,786–7,283) та васкулітами (OR 1,596, 95 % ДІ 1,072–3,103). Також нами встановлено, що при зменшенні показника PDW нижче за 13,61 % існує вірогідний ризик розвитку тяжкого перебігу тромбоцитопенії та васкуліту (OR 1,586, 95 % ДІ 1,032–2,011 та OR 1,605, 95 % ДІ 1,053–2,793 відповідно), а за його підвищення більше 13,62 % – тромбоцитозу (OR 1,905, 95 % ДІ 1,495–2,372). При підвищенні показника P-LCR більше 24,94 % існував вірогідний ризик розвитку тяжких порушень: (OR 1,439, 95 % ДІ 1,105–4,781 та OR 1,916, 95 % ДІ 1,357–2,637) у дітей із тромбоцитопенією та васкулітами; а при зниженні менше 3,11 % у дітей із тромбоцитозом (OR 3,841, 95 % ДІ 1,057–9,238).

Уперше нашим дослідженням встановлено, що діти, які мали порушення гемостазу, що індуковані герпетичними інфекціями, та поліморфізм гена JAK2^{V617F} були у групі ризику із розвитку ускладненого перебігу захворювань (OR 6,042, 95 % ДІ 2,009–11,733). Своєчасне виявлення даних факторів дає можливість вчасно провести профілактику ускладнень, пов'язаних із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями.

Впровадження результатів досліджень у практику. Результати дисертаційної роботи були впроваджені у практику роботи відділення онкогематології КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня ВОР», хірургічного відділення КНП «Хмельницька обласна лікарня» Хмельницької

обласної Ради, онкогематологічне відділення КНП «Миколаївська обласна дитяча клінічна лікарня МОР», педіатричне та хірургічне відділення КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» Чернівецької міської Ради, а також на кафедрі педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедрі педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою працею дисертанта. Автором самостійно проведено аналіз літератури згідно теми дисертації, здійснено патентно-інформаційний пошук, сформульовано мету та завдання роботи. Визначено напрямок наукового дослідження, розроблено методологію дослідження та визначено необхідний перелік біохімічних та інструментальних методів дослідження. Здобувач здійснив набір хворих згідно з темою дослідження та їх об'єктивне обстеження. Дисертантом проведено обстеження хворих, виконано клінічне спостереження та проаналізовано результати клініко-лабораторних, біохімічних, інструментальних досліджень та медичної документації. Здобувач особисто провів обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів. Автором підготовлено до друку наукові праці та доповіді на тему дослідження, сформульовано висновки та практичні рекомендації, написано всі розділи дисертації.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи були представлені на: XX науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2023»; науково-практичній конференції "Наука сьогодні: сталий розвиток, технології та інновації». Дніпро, 30-31 травня 2025 року; X міжнародній науково-практичній конференції «Science In The Modern World: Innovations And Challenges». Торонто, Канада, 15-17 травня 2025 року; XI міжнародній науково-практичній конференції «Science and technology: challenges, prospects and innovations». Осака, Японія; VII Міжнародній науково-практичній конференції «European Congress Of Scientific Discovery». Мадрид, Іспанія, 26-28 травня 2025 року; міжнародній науково-практичній конференції «Scientific Research:

Modern Challenges and Future Prospects». Мюнхен, Німеччина, 12-14 травня 2025 року; XII міжнародній науково-практичній конференції «Current trends in scientific research development». Бостон, США, 4-6 липня 2025 року.

Публікації. Результати дисертаційної роботи відображено в 11 наукових роботах, з них 1 стаття у науковому фаховому виданні категорії Б, 2 статті в журналах «Сучасна педіатрія. Україна» та «Український журнал Перинатологія і Педіатрія», що входять в наукометричну базу Scopus; 6 тез наукового дослідження вийшли у матеріалах вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференцій (Україна, Іспанія, Німеччина, Японія, Канада, США).

Обсяг і структура дисертації. Дисертація у вигляді рукопису викладена українською мовою на 198 сторінках, містить анотацію, вступ, огляд літератури, 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації. Робота містить 87 таблиць, 15 рисунків. Список використаних джерел наукової літератури містить 166 найменувань на 22 сторінках.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕНЬ В СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ У ДІТЕЙ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Гемостаз – це баланс між збереженням рідкого стану крові та усуненням пошкоджень тканин. У місці пошкодження судинного ендотелію запускається локальна реакція, яка сприяє загоєнню та запобігає кровотечі. Цей процес вимагає узгодженої роботи судинного ендотелію, тромбоцитів та факторів згортання. Якщо будь-який з цих компонентів працює недостатньо або з порушеннями, виникає коагулопатія. Клінічні прояви, такі як кровотечі або тромбози, залежать від того, наскільки вираженими є ці порушення або відсутність функції певного компонента гемостазу.

Процес гемостазу починається там, де пошкоджені тканини чи судини. У момент, коли структура клітини судинного ендотелію порушується, оголюється субендотеліальна сполучна тканина та гладкі м'язи. Це активує їхні прокоагулянтні властивості, вивільняючи фактор Віллебранда (vWF), який забезпечує зв'язування тромбоцитів – це й є первинний гемостаз [150].

Тромбоцити – це невеликі дископодібні клітини без ядра, розміром 0,5-3,0 мкм. Вони містять гранули з прокоагулянтними факторами та мають поверхневі рецептори, які допомагають їм прикріплюватися до пошкодженої ділянки ендотелію [71]. Традиційно процес активації тромбоцитів поділяють на три основні фази. Перша з них адгезія: на цьому етапі тромбоцити прикріплюються до пошкодженого ендотелію, що відбувається завдяки рецепторам на їхній поверхні, зокрема глікопротеїновому (GP) Іb-IX-V рецептору. Далі йде активація: після прикріплення до ендотелію тромбоцити активуються через внутрішньоклітинні сигнальні механізми, що призводить до вивільнення вмісту їхніх гранул. А також агрегація: вивільнені речовини, такі як аденозиндифосфат (АДФ) і тромбоксан А₂, діють як хемотаксичні фактори. Вони також є кофакторами для внутрішнього шляху коагуляційного каскаду та

сприяють утворенню фібрину. Це призводить до агрегації тромбоцитів – їхньої взаємодії з фактором Віллебранда (ФВФ) та зв'язування між собою за допомогою рецептора GPIIb-IIIa, що є частиною вторинного гемостазу.

Тканинний фактор взаємодіє з фактором VII (FVII), що є початком зовнішнього шляху коагуляції. За допомогою фосфоліпідів тромбоцитів і кальцію, цей комплекс активує фактор X (FX). Далі FX взаємодіє з фактором V (FV), протромбіном і кальцієм, а також фосфоліпідами, що призводить до утворення тромбіну. Тромбін, у свою чергу, може стимулювати утворення додаткового тромбіну через активацію шляху контактного фактора (внутрішній шлях) за принципом позитивного зворотного зв'язку [49].

Важливо зазначити: зовнішній та внутрішній шляхи є описом аналізів, проведених **in vitro**, та відображають те, як був відкритий початковий каскад коагуляції, а не його реальну фізіологію **in vivo** [140].

Обидва шляхи коагуляції тісно взаємодіють, створюючи декілька циклів зворотного зв'язку. Це посилює активність або ферментативну активацію різних компонентів згортання. Ці шляхи сходяться в загальному шляху, де активація FX призводить до перетворення фібриногену у фібрин. Також активується фактор XIII (FXIII), який зшиває фібрин для кращої стабілізації згустку [95].

Ряд антикоагулянтних білків підтримують кров у рідкому стані, нейтралізуючи активність тромбіну. До них належать антитромбін (АТ), кофактор II гепарину та а-2 макроглобулін. Протеїн С, протеїн S та тромбомодулін інактивують ФВ та фактор VIII (FVIII), таким чином пригнічуючи утворення тромбіну.

Зрештою, фібринолітичний фактор плазміноген, після активації до плазміну за допомогою активаторів плазміногена (таких як тканинний активатор плазміногена, урокіназа), розчиняє фібриновий згусток, природним чином регулюючи процес коагуляції. Фібриноліз, у свою чергу, контролюється інгібіторами активатора плазміногена (РАІ), наприклад РАІ-1, та інгібіторами плазміну, як-от а-2-антиплазмін [107].

Ця динамічна та складна взаємодія між про- та антикоагулянтами забезпечує гемостаз тоді, коли це необхідно, і запобігає аномальному формуванню фібринового згустку в місцях, де ендотелій не пошкоджений. Кількісні або якісні відхилення в активності прокоагулянтних факторів призводять до порушень згортання крові. Водночас, відхилення у функції та активності антикоагулянтних білків підвищують ризик тромбоутворення.

1.1. Етіологія, епідеміологія та патогенез порушень гемостазу, індукованих герпетичними інфекціями: тромбоцитопенія, тромбоцитоз та васкуліти

Тромбоцити є ключовим елементом, що пов'язує імунну систему, коагуляцію (згортання крові) та активацію ендотеліальних клітин. Ця їхня роль потенційно може впливати на перебіг багатьох захворювань. Однак, незважаючи на це, існує мало досліджень, які б конкретно оцінювали вплив тромбоцитопенії (зниженої кількості тромбоцитів) на прогноз педіатричних пацієнтів [158].

Тромбоцитопенія (знижена кількість тромбоцитів) є поширеною проблемою серед хворих дітей. Точна діагностика її першопричини є складним, але критично важливим завданням для вибору правильного лікування.

Існує безліч факторів, що спричиняють прискорене споживання тромбоцитів. Серед основних механізмів їх подальшого виведення з кровотоку можна виділити: захоплення тромбоцитів мікросудинними тромбами, тобто утворення дрібних згустків у дрібних судинах, які "вилучають" тромбоцити з циркуляції; фагоцитоз - процес, при якому клітини імунної системи (фагоцити) поглинають і руйнують тромбоцити; активація тромбоцитів, під час якої вони можуть змінювати свою форму та властивості, що призводить до їх швидшого виведення з кровообігу [69].

Імунна тромбоцитопенія (ІТП) – це аутоімунне захворювання, що має різні причини. Воно характеризується прискореним руйнуванням тромбоцитів та порушенням їхнього утворення, що призводить до зниження їхньої кількості в

крові. ІТП є набутим захворюванням, спричиненим порушеннями в імунній системі. Воно характеризується зниженням кількості тромбоцитів (ізолюваною тромбоцитопенією), що виникає через їх руйнування та недостатнє виробництво. За оцінками, щорічна захворюваність на ІТП серед дітей становить від 1,9 до 6,4 випадків на 100 000. Зазвичай у дітей ДВЗ-синдром (дисеміноване внутрішньосудинне згортання) при ІТП є самообмежувальним і розглядається як доброякісний розлад з точки зору кровотечі [122].

При вторинній ІТП зниження тромбоцитів пов'язане з іншим основним захворюванням, тоді як при первинній ІТП очевидну причину не виявляють. Раннє розрізнення пацієнтів із первинною або вторинною ІТП, а також із неімунною тромбоцитопенією (не-ІТП), такою як недостатність кісткового мозку або вроджена тромбоцитопенія, є вкрай важливим. Це пов'язано з тим, що клінічні протоколи лікування та прогнози для цих станів можуть суттєво відрізнятися.

У дітей первинна ІТП є діагнозом виключення, оскільки не існує специфічних лабораторних тестів для її підтвердження. Згідно з міжнародними практичними рекомендаціями, для діагностики первинної форми достатньо збору анамнезу (історії хвороби), клінічного огляду, проведення загального аналізу крові, аналізу мазка крові [113].

Вторинні ІТП (імунні тромбоцитопенії) та не-ІТП (неімунні тромбоцитопенії) є рідкісними станами, і їх іноді важко розпізнати в дітей, які мають підозру на ІТП або яким її діагностували вперше. Ба більше, інші прояви основного захворювання, що спричиняє тромбоцитопенію, можуть виявитися лише з часом, під час періоду спостереження [10].

Останніми роками були визначені так звані "червоні прапорці", які допомагають запідозрити вторинну імунну тромбоцитопенію (ІТП) та інші неімунні причини тромбоцитопенії. До них належать: позитивний сімейний анамнез - випадки тромбоцитопенії або аутоімунних захворювань у родині; старший вік (підлітковий) на момент дебюту; хронічна ІТП; розмір тромбоцитів за межами норми (як занадто великий, так і занадто малий); помірна, а не тяжка

тромбоцитопенія при першій появі; відсутність відповіді на лікування першої лінії, а також поява нових симптомів або лабораторних аномалій під час перебігу захворювання [10, 37, 86, 121].

Попри зростаючу обізнаність щодо диференційної діагностики первинної ІТП, випадки вторинної ІТП та не-ІТП (неімунної тромбоцитопенії) часто виявляються із суттєвою затримкою. Це означає, що діагностичний процес міг би значно виграти від кращого визначення та валідації діагностичних критеріїв. Частота вторинної ІТП при вперше діагностованій, персистуючій та хронічній дитячій ІТП ще не була детально досліджена, проте вважається, що вона є досить рідкісною (за оцінками, близько 2,4 %) [86, 99]. У дорослих пацієнтів з діагнозом імунної тромбоцитопенії (ІТП), від приблизно 18 % до 38 % випадків, спостерігається основне захворювання, супутній стан та/або комбінований прийом препаратів. Такі фактори роблять діагноз вторинної ІТП значно більш імовірним у цій віковій групі [99].

Причини та поширеність вторинної імунної тромбоцитопенії (ІТП) залежать від демографічних та соціально-економічних факторів. Зокрема, частота інфекційно-асоційованих вторинних ІТП (спричинених, наприклад, вірусом гепатиту С або *Helicobacter pylori*) суттєво відрізняється залежно від географічного регіону [41, 139]. Відомі причини вторинної імунної тромбоцитопенії (ІТП) охоплюють низку станів: інші системні аутоімунні розлади, первинний або вторинний імунодефіцит, інфекційні захворювання, паранеопластичні синдроми (наприклад, пов'язані з лімфомами), медикаментозно залежні антитіла [37]. Часто буває складно оцінити, чи є причина тромбоцитопенії імунологічною чи неімунологічною. Ці механізми можуть навіть одночасно призводити до зниження кількості тромбоцитів. Дійсно, такий сценарій є характерним для багатьох форм вторинної імунної тромбоцитопенії (ІТП), що розвивається після вірусних інфекцій, таких як вірус гепатиту С та ВІЛ [124].

Колись тромбоцити називали "кров'яним пилом". Сьогодні відомо, що ці важливі компоненти крові виробляються в кістковому мозку і відіграють життєво важливу роль у процесі згортання крові. Середня кількість тромбоцитів у здорових дорослих і дітей зазвичай коливається від 150 000 до 450 000 на мікролітр (мкл), або від 150 до 450 x 10⁹ на літр (л). Варто зазначити, що ці показники можуть дещо відрізнятись в різних клінічних лабораторіях.

Стан, коли кількість тромбоцитів перевищує 450 000/мкл крові, називається тромбоцитозом або тромбоцитемією. Тромбоцитоз, також відомий як тромбоцитемія, характеризується підвищеною кількістю тромбоцитів у крові, що перевищує верхню межу норми. Зазвичай ця межа становить 450 000/мкл. Залежно від кількості тромбоцитів, тромбоцитоз класифікують так: легкий - від 450 000 до 700 000/мкл; помірний - від 700 000 до 900 000/мкл, тяжкий - від 900 000 до 1 000 000/мкл; екстремальний - понад 1 000 000/мкл [160].

Фу та співавтори (Fu et al.) припускають, що встановлення вищого діагностичного порогу для ЕТ у дітей може допомогти мінімізувати випадки помилкової діагностики мієлопроліферативних новоутворень (МПН) у ситуаціях зі стійким вторинним тромбоцитозом [52]. Окрім того, під час оцінювання тромбоцитозу у дітей, необхідно враховувати вікові зміни. Наприклад, в інших джерелах пропонується вважати більш високий рівень тромбоцитів фізіологічним (тобто нормальним) для дітей до 6 років [114].

Максимальне значення кількості тромбоцитів – 650×10⁹/л – було зафіксовано у віці 2 місяців. Після цього спостерігалось поступове, залежне від віку, зниження рівня тромбоцитів, яке досягало дорослих значень до віку вступу дитини до школи [114]. Нещодавнє дослідження, проведене на зразках крові 32 000 пацієнтів, переважно білого населення з німецької популяції, виявило вікову та статеву динаміку кількості тромбоцитів. Результати цього дослідження були подібними до вже відомих даних.

Після початкового підвищення рівня тромбоцитів у перші місяці життя, їх кількість згодом знижувалася. У шкільному віці 97,5-й перцентиль приблизно дорівнював традиційному пороговому значенню в 45010⁹/л. Окрім того, були

помічені незначні гендерні відмінності: у жінок рівень тромбоцитів був дещо вищим, ніж у чоловіків. [114].

Основні медичні ускладнення тромбоцитозу (підвищеної кількості тромбоцитів) включають крововиливи та тромботичні явища. Однак часто тромбоцитоз протікає безсимптомно. Варто зазначити, що кількість тромбоцитів, яка перевищує 1 500 000/мкл, несе підвищений ризик кровотечі.

Тромбоцитоз, тобто підвищена кількість тромбоцитів, поділяється на первинний і вторинний (або реактивний). Це розмежування вкрай важливе для правильного оцінювання стану пацієнта, визначення прогнозу та вибору лікування.

Найбільш поширеною причиною підвищеної кількості тромбоцитів є реактивний (вторинний) тромбоцитоз. Це, як правило, нормальна фізіологічна реакція організму на супутнє запалення або хірургічне втручання.

При вторинному тромбоцитозі підвищений рівень тромбоцитів є результатом зовнішнього процесу (як хронічного, так і гострого запалення), який стимулює мегакаріоцитопоез (утворення мегакаріоцитів, що продукують тромбоцити).

Серед поширених тригерів вторинного тромбоцитозу можна виділити: бактеріальні інфекції, вірусні інфекції, дефіцит заліза, гемолітична анемія, пошкодження тканин, аспленія, злоякісні новоутворення, аутоімунні захворювання та вживання ліків [137, 160].

Описано значні відмінності в епідеміології та клінічній картині тромбоцитозу у дітей порівняно з дорослими [40]. Підвищений рівень тромбоцитів (тромбоцитоз) часто є випадковою знахідкою як у госпіталізованих, так і в амбулаторних дітей. Зазвичай тромбоцитоз у дітей транзиторний (тимчасовий) і виникає вторинно внаслідок різноманітних основних медичних, часто запальних, розладів. Це пов'язано з тим, що збільшення кількості тромбоцитів є частиною реакції гострої фази організму.

Вторинний тромбоцитоз, також відомий як реактивний тромбоцитоз, характеризується аномально високим рівнем тромбоцитів, спричиненим

певними подіями, інфекціями, захворюваннями або деякими ліками. Він зустрічається частіше, ніж первинний тромбоцитоз, і зазвичай виявляється під час рутинних лабораторних досліджень.

У більшості випадків симптоми вторинного тромбоцитозу зумовлені основним захворюванням, а не безпосередньо підвищеною кількістю тромбоцитів. Рідко, але при екстремальному тромбоцитозі можуть виникати тромботичні події, такі як гострий інфаркт міокарда, тромбоз мезентеріальної вени та тромбоемболія легеневої артерії. Хоча вторинний тромбоцитоз зазвичай вважається доброякісним, його основні причини – такі як злоякісні новоутворення, захворювання сполучної тканини та хронічні інфекції – можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком несприятливих наслідків. Відомо, що приблизно у 80-90 % людей з тромбоцитозом діагностують саме вторинний тромбоцитоз.

Причинами вторинного тромбоцитозу можуть бути як тимчасові стани, наприклад, гостра крововтрата або інфекція, так і постійні фактори, такі як дефіцит заліза, аспленія (відсутність селезінки), рак, хронічне запалення або інфекційні захворювання. Реактивний тромбоцитоз – це лабораторна аномалія, яка, як правило, зникає після усунення першопричини [118].

У дітей тромбоцитоз (підвищена кількість тромбоцитів) найчастіше є вторинним явищем. Він зазвичай розвивається, коли різні основні захворювання стимулюють вироблення мегакаріоцитів — клітин, що відповідають за утворення тромбоцитів. Хоча причини та механізми розвитку первинного тромбоцитозу ще не до кінця зрозумілі, численні дослідження вказують, що інфекції є найпоширенішими причинами вторинного тромбоцитозу. Наприклад, в одному з досліджень було виявлено, що серед пацієнтів з тяжким тромбоцитозом, інфекції становили 80 випадків (56,8 %), анемія – 21 випадок (14,9 %), а аутоімунні захворювання – 14 випадків (9,9 %) [68].

Дослідження, проведене Stockklauser та його колегами, виявило, що найчастішими причинами тромбоцитозу були: інфекції (49,5 %), стан після спленектомії (видалення селезінки) (7,8 %), хвороба Кавасакі (6,4 %),

пошкодження тканин (4,5 %), захворювання крові (3,7 %), злоякісні новоутворення (3,7 %), захворювання нирок (3,2 %), хронічне запалення (1,8 %), есенціальна тромбоцитемія (0,5 %), інші причини (3,7 %) [137]. У деяких інших дослідженнях частота інфекцій при вторинному тромбоцитозі становила 39, 53, 30 і 63 % відповідно [101]. В одному з проведених досліджень інфекції (37,9 %) також були найчастішою причиною вторинного тромбоцитозу відповідно до раніше опублікованих досліджень [18].

Вторинний тромбоцитоз нерідко зустрічається у дітей з різноманітними захворюваннями. Найпоширенішою причиною цього стану у дітей є респіраторні інфекції [16].

Останні дослідження значно покращили розуміння характеристик та механізмів розвитку тромбоцитозу. Це призвело до суттєвих змін у його класифікації, стратифікації ризику та терапевтичних підходах.

Однак, наразі оновлені рекомендації переважно зосереджені на дорослому населенні. Стосовно тромбоцитозу у дітей та підлітків доступно мало даних та чітких вказівок. Описано значні відмінності в епідеміології та клінічній картині тромбоцитозу між дітьми та дорослими. Зокрема, транзиторний тромбоцитоз (тимчасове підвищення тромбоцитів) є поширеним явищем при дитячих інфекціях та запальних процесах [137].

Як зазначають Kucine та ін. [84], тромбоцитоз, зокрема транзиторний, є особливо характерним для дітей раннього віку. Це може бути зумовлено кількома факторами: незрілість імунної відповіді в молодому віці, вища частота інфекцій у цій віковій групі, частіший дефіцит заліза в немовлят і малюків. Однак набутий первинний тромбоцитоз, а також тромбоцитоз, пов'язаний із філадельфійсько-негативними мієлопроліферативними новоутвореннями (МПН), зустрічається у дітей значно рідше, ніж у дорослих [137].

При вторинному тромбоцитозі підвищений рівень тромбоцитів є наслідком зовнішнього процесу, такого як гостре або хронічне запалення, що стимулює мегакаріоцитопоез (утворення тромбоцитів) [137], тромбоцитоз

(процес утворення тромбоцитів) та регулюється взаємодією між тромбопоетином (ТНРО) та його рецептором c-Mpl.

При вторинному тромбоцитозі додатковим ключовим медіатором є інтерлейкін-6 (ІЛ-6). Вторинний тромбоцитоз, як правило, є транзиторним (тимчасовим) явищем, оскільки він включає посилене утворення тромбоцитів без постійного порушення регуляції тромбопоезу. Це означає, що, коли причина усувається, рівень тромбоцитів зазвичай повертається до норми [137]. Вторинний тромбоцитоз, особливо у дітей, може тривати довше, ніж зазвичай – кілька місяців і навіть років. Це створює певні труднощі для його діагностики та класифікації. Тривалий характер цього стану може ускладнити відрізнення його від первинних форм тромбоцитозу, вимагаючи ретельного спостереження та аналізу [52]. Вторинний тромбоцитоз є найпоширенішою формою підвищеної кількості тромбоцитів як у дорослих, так і у дітей, і особливо часто зустрічається в ранньому дитячому віці.

Транзиторне підвищення рівня тромбоцитів також може спостерігатися після епізодів сильної кровотечі або по відновленню міелоїдного ряду після хіміотерапії.

У сучасних класифікаціях дитячих еритроцитозів (збільшення кількості еритроцитів) поліморфізми зародкової лінії, що призводять до підвищення рівня еритропоетину (ЕПО), класифікуються як вторинні еритроцитози. Однак у сучасній класифікації дитячих тромбоцитозів (збільшення кількості тромбоцитів) поліморфізми зародкової лінії, які, як відомо, спричиняють підвищений рівень тромбопоетину (ТЗПО), згруповані серед форм первинного тромбоцитозу. Це відповідає попереднім дослідженням дитячих тромбоцитозів і дозволяє чітко розмежувати хронічні та транзиторні розлади, що, серед іншого, має вирішальне значення для сприйняття перебігу захворювання пацієнтами [137].

Первинний тромбоцитоз виникає через нерегульовані порушення у виробленні тромбоцитів клітинами-попередниками в кістковому мозку. Зазвичай він пов'язаний з мієлопроліферативними новоутвореннями. Зокрема,

при таких станах, як есенціальна тромбоцитемія та поліцитемія, первинний тромбоцитоз несе підвищений ризик як тромбозів, так і кровотеч порівняно з вторинним.

За даними попередніх досліджень, проведених у дітей, частота первинного тромбоцитозу становить менше 1 випадку на 10 мільйонів на рік серед дітей віком до 14 років. Натомість, частота вторинного тромбоцитозу у госпіталізованих дітей, за оцінками, коливається від 4,5 % до 15,0 % [109].

Рідше, стійкий (персистуючий) тромбоцитоз може бути наслідком спадкових або набутих генетичних мутацій. Частота виникнення есенціального тромбоцитозу становить 0,6-2,5 випадки на 100 000 населення.

Згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), для встановлення остаточного діагнозу есенціальної тромбоцитемії необхідно, щоб кількість тромбоцитів становила $\geq 450\ 000$ /мкл у пацієнтів з тромбоцитозом. Також украй важливо визначити, чи є тромбоцитоз первинним або вторинним. Для діагностики цих станів часто використовують критерії ВООЗ [157].

Згідно з нещодавнім оглядом, щорічна частота есенціальної тромбоцитемії (ЕТ), одного з філадельфійсько-негативних мієлопроліферативних новоутворень (МПН), коливається від 0,004 до 0,11 на 100 000 серед дітей віком від 0 до 16 років. На противагу цьому, метааналіз даних у дорослих показав значно вищий об'єднаний щорічний показник захворюваності на ЕТ – 1,03 на 100 000 (95 % довірчий інтервал: 0,58-1,80) [145].

Окрім есенціальної тромбоцитемії (ЕТ), до групи філадельфійсько-негативних мієлопроліферативних новоутворень належать також поліцитемія віра (ПВ) та первинний мієлофіброз (ПМФ). Усі три розлади характеризуються надмірною клональною проліферацією (безконтрольним розмноженням клітин) в одній або кількох лініях кровотворення.

Пацієнти, які страждають на ці захворювання, можуть стикатися з такими ускладненнями, як: тромбози (утворення кров'яних згустків), крововиливи (кровотечі), мікросудинні порушення, лейкемічна або фіброзна трансформація

(переродження хвороби на лейкемію або розвиток фіброзу кісткового мозку) [142].

Нещодавні дослідження виявили зв'язок між мієлопроліферативними новоутвореннями (МПН) та соматичними поліморфізмами в генах JAK2, MPL та CALR. У дорослих з діагнозом есенціальної тромбоцитемії (ЕТ) поліморфізми JAK2-V617F виявляються приблизно у 55 % випадків. Поліморфізми CALR зустрічаються у 15-24 % пацієнтів, а поліморфізми MPL – у 4 %. Приблизно 20 % пацієнтів не мають мутацій у жодній з цих трьох "гарячих точок" генів, і їхній стан називається "потрійним негативним" або "потрійним диким типом" [116, 141]. Однак у дітей з діагнозом ЕТ була описана нижча загальна частота цих мутацій-драйверів [116]. Так, у групі з 89 дітей з клінічно діагностованим ЕТ Randi et al. виявили, що приблизно 75 % з них були потрійно-негативними і мали неклональну форму захворювання [116]. З огляду на гетерогенність есенціальної тромбоцитемії (ЕТ) у дорослих та дітей, раніше вже наголошувалося на необхідності розробки специфічних діагностичних критеріїв для мієлопроліферативних новоутворень (МПН) у педіатричній популяції.

Окрім генетичних маркерів та клональності, ризик ускладнень, таких як тромбоемболічні події при стійкому тромбоцитозі, також відрізняється у дітей. Наприклад, Теофілі та співавт. виявили значно нижчий ризик тромботичних подій у дітей із сімейною або спорадичною ЕТ порівняно з відповідною групою дорослих. Проте, після середнього періоду спостереження в 6,3 року, Ренді та співавт. повідомили, що троє з 89 дітей (3,4 %) з ЕТ та поліморфізмом JAK2 страждали від серйозних тромбоемболічних ускладнень, таких як тромбоз церебральних вен та синдром Бадда-Кіарі [116]. Ці спостереження наголошують, що тромботичні ускладнення є актуальною проблемою навіть у дитячому віці, і можуть вимагати особливого клінічного підходу. Однак, на відміну від дорослих пацієнтів з гематологічними тромбозами (ГТ), для яких існують адаптовані до ризику терапевтичні настанови, для педіатричної популяції наразі не існує узгоджених рекомендацій [141].

На відміну від реактивних (вторинних) форм, в основі первинного тромбоцитозу лежить вроджений дефект, що спричиняє порушення регуляції процесу тромбоцитозу (утворення тромбоцитів). Зазвичай у таких випадках можна виявити поліморфізм в генах, пов'язаних із кровотворенням. Деякі дослідники наголошують на важливості розрізнення спадкового первинного тромбоцитозу та набутих форм із можливою сімейною схильністю [144]. Спадкові форми первинного тромбоцитозу виникають через поліморфізми в зародковій лінії генів, що кодують тромбопоетин (ТНРО), його рецептор MPL, а також ефекторну кіназу рецептора Janus kinase 2 (JAK2).

З клінічної точки зору, спадковий первинний тромбоцитоз здебільшого вважається доброякісним розладом з поліклональним кровотворенням. Це означає, що підвищена кількість тромбоцитів не пов'язана зі значним ризиком тромбоемболічних ускладнень. Щодо JAK2, описано, що поліморфізми зародкової лінії в кодоні 617 та інших локусах, що впливають на кіназний та псевдокіназний домени, спричиняють вроджене підвищення кількості тромбоцитів [25]. Повідомлялося про судинні ускладнення у трьох членів сім'ї віком понад 40 років, які мали зародкову лінію JAK2-V617I. Крім того, стало відомо, що родич першого ступеня спорідненості пацієнта із зародковою лінією JAK2-T875N і хронічним тромбоцитозом переніс інфаркт головного мозку у віці 51 року [155].

Васкуліт – це загальний термін, що охоплює різноманітні та гетерогенні розлади, які об'єднує спільна ознака: запалення стінок кровоносних судин. Імунні клітинні інфільтрати, що спостерігаються при васкуліті, можуть значно відрізнятися, включаючи гранулоцити (нейтрофіли, еозинофіли) або мононуклеарні клітини (моноцити/макрофаги, лімфоцити).

Васкуліт може бути симптомом інших основних захворювань (вторинний васкуліт): інфекції, прийом ліків, злаякісні новоутворення, аутоімунні/запальні стани тощо, а також причиною органоспецифічного чи системного захворювання: у цьому випадку використовується термін "первинний васкуліт" [123].

Васкуліт у дітей – це група захворювань, що характеризуються запаленням кровоносних судин. Це запалення може порушувати нормальний кровотік, призводячи до пошкодження уражених органів. Прояви васкуліту можуть бути різними: від локальних симптомів до системного захворювання. Це залежить від розміру та типу уражених судин. Серед дитячого населення частіше зустрічаються такі специфічні типи васкулітів: васкуліт IgA (раніше відомий як хвороба Шенлейна-Геноха), хвороба Кавасакі, дитячий вузликовий поліартеріїт, васкуліт, асоційований з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (ANCA-асоційований васкуліт) [47].

Зустрічаються нечасто: показники захворюваності становлять від 12 до 53 випадків на 100 000 осіб віком до 17 років [76]. Незважаючи на свою рідкість, дитячі васкуліти характеризуються значною гетерогенністю. Тому для отримання точнішої картини важливо оцінювати рівень захворюваності за конкретною основною причиною, а не за загальними показниками. Ці показники, до того ж, можуть варіюватися залежно від досліджуваної популяції [11].

Первинна причина васкуліту часто залишається невідомою. Проте він може виступати як вторинне ускладнення, спричинене кількома факторами, серед яких: інфекції, медикаментозні реакції, реакції гіперчутливості, системні ревматичні захворювання, наприклад, системний червоний вовчак.

Клінічна картина та ступінь тяжкості васкуліту залежать від: розміру та розташування уражених судин, ступеня їхнього пошкодження, основних гістопатологічних характеристик (змін у тканинах) [11].

У всьому світі васкуліт імуноглобуліну А (IgAV), також відомий як пурпура Геноха-Шенлейна (ПГШ), є найпоширенішим типом васкуліту. За ним слідує хвороба Кавасакі. Однак, варто зазначити, що в Японії та деяких інших частинах Азії хвороба Кавасакі зустрічається частіше [76].

Окрім поширених форм, у дітей зустрічаються й інші, більш рідкісні види васкуліту: артеріїт Такаясу: частіше спостерігається у дітей з Далекого Сходу та Африки; гранулематоз з поліангіїтом: системний васкуліт, що вражає дрібні

судини; мікроскопічний поліангіїт: ще один вид системного васкуліту, що зазвичай вражає нирки та легені; первинний ангіїт центральної нервової системи: запалення кровеносних судин головного та спинного мозку; вузликосий поліартеріїт: васкуліт середніх артерій, що може вражати різні органи [125]. Еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом, раніше відомий як синдром Чарга-Стросса, зустрічається у дітей вкрай рідко. Також важливо зазначити, що скроневий артеріїт взагалі не спостерігається у педіатричних пацієнтів.

Васкуліт дрібних судин в основному вражає паренхіматозні артерії, артеріоли, капіляри та вени. Іноді також можуть уражатися артерії та вени середнього розміру. Цю групу можна розділити на васкуліти, опосередковані імунним комплексом, та ANCA-асоційовані васкуліти.

Пурпура Геноха-Шенлейна є найпоширенішою формою первинного дитячого васкуліту в Європі та Північній Америці. Однак у дорослих вона зустрічається значно рідше (3-14 випадків на мільйон). Точних даних щодо поширеності та захворюваності не існує через дуже варіабельні прояви, що призводить до відмінностей у медичних потребах та залучених додаткових послуг. Це імунний комплексний васкуліт, що характеризується відкладенням імунних комплексів, які переважно містять IgA, у дрібних судинах. Зазвичай вона може вражати всі вікові групи (20 випадків на 100 000 на рік), але найчастіше зустрічається у дітей віком 4-6 років (70 випадків на 100 000 на рік). Хлопчики хворіють дещо частіше порівняно з дівчатками (співвідношення 1,2-2:1).

Хоча точна його патофізіологія невідома, зафіксовано зв'язок з попередніми інфекціями, що відбулися протягом останніх 2-4 тижнів. Вважається, що внаслідок невідомого пускового механізму імунні комплекси, які містять IgA, відкладаються в дрібних судинах. Це викликає активацію комплементу, інвазію імунних клітин, активацію ендотелію і, зрештою, призводить до васкуліту [125].

Віруси герпесу можуть викликати васкуліт або васкулопатію різних типів [110]. Васкуліт сітківки є важким, але рідкісним ускладненням, що лікується противірусними препаратами [73].

Біопсії при гігантоклітинному артеріїті показують наявність Varicella Zoster Virus в уражених судинах приблизно у двох третин пацієнтів. Herpes Zoster найчастіше викликає васкулопатію в артеріальній адвентиції (зовнішньому шарі артерії), потім у медії (середньому шарі) та інтимі (внутрішньому шарі). Зрідка Varicella Zoster Virus також виявляли при гранулематозному аортиті та скроневого артеріїті [102]. Ретроспективне дослідження, що охопило кілька тисяч пацієнтів і базувалося на даних Medicare та Truven Health Analytics MarketScan, виявило підвищений ризик гігантоклітинного артеріїту у пацієнтів з Varicella Zoster Virus. [48]. На противагу цьому, епідеміологічне дослідження не підтвердило зв'язку між Varicella Zoster Virus та гігантоклітинним артеріїтом [67]. Лейкоцитокластичний васкуліт був описаний в тому ж дерматомі, що і при Varicella Zoster Virus [128], тоді як односторонній васкуліт дрібних судин зрідка спостерігався при Varicella Zoster Virus з саркоїдозом і без нього [26, 36].

Дуже рідкісним ускладненням є IgA-васкуліт зі шлунково-кишковими симптомами [147].

Наразі все частіше доводиться, що ураження серцево-судинної системи, пов'язане з вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ), є непрямим пошкодженням, також відомим як імунне пошкодження. Це означає, що імунні клітини опосередковують ушкодження серцево-судинної системи. Що стосується ураження коронарних артерій, то патологоанатомічні дослідження підтвердили, що ВЕБ-асоційоване ураження коронарних артерій викликається лімфоїдним васкулітом [33].

Безсумнівно, ВЕБ-асоційований васкуліт включає місцевий запальний процес, що характеризується: хемотаксисом клітин (притягненням клітин до місця запалення), рекрутингом (накопиченням) і адгезією (прилипанням) клітин, інфільтрацією (проникненням клітин у тканини), цитотоксичним ушкодженням

(пошкодженням клітин), секрецією цитокінів (виділенням запальних молекул) [146].

ВЕБ може спричиняти ураження судин через кілька механізмів. Вплив LMP-1 на VEGF: латентний мембранний білок 1 (LMP-1), що є поверхневим маркером антигена ВЕБ-інфікованих цитотоксичних Т-клітин (CTL), може посилювати вироблення судинного ендотеліального фактора росту (VEGF). VEGF, у свою чергу, здатний підвищувати посткапілярну проникність вен і венул. Це призводить до пошкодження та деградації стінок судин. Роль NK/Т-клітин: ВЕБ-позитивні природні кілери (NK) та Т-клітини сприяють секреції молекул адгезії та цитокінів, що посилює ураження судин. Дія dUTPase та ІЛ-6: під час реплікації ВЕБ виробляє дезоксиуридинтрифосфатазу (dUTPase). Цей фермент підвищує рівень інтерлейкіну 6 (ІЛ-6), що викликає пошкодження ендотелію судин і призводить до патології коронарних артерій [33].

Цитомегаловірус (ЦМВ) – це вірус герпесу з високою поширеністю, яка зростає з віком та соціально-економічною депривацією. У більшості людей ЦМВ-інфекція протікає безсимптомно, але може викликати стан персистуючої інфекції. До середнього віку ЦМВ присутній у більш ніж половини населення і вважається, що він перебуває в стані латентності з періодичними періодами реактивації вірусу [77]. Інфекція вірусом цитомегаловірусу людини (HCMV) може спричиняти хронічну імунну запальну реакцію. Латентна HCMV-інфекція періодично реактивується, що призводить до хронічної імунної відповіді або запальної реакції. Цей процес пошкоджує ендотелій та внутрішню мембрану судин, викликаючи проліферацію та поліморфізм гладеньком'язових клітин.

Утворення імунних комплексів антитіл до антигена вірусу гепатиту С, які відкладаються у судинній стінці при атеросклеротичних ураженнях, може індукувати експресію моноцитарних білків ССЛ-2, -3, -4 і -5 судинними ендотеліальними клітинами (ЕК), макрофагами, піністими клітинами, ГМК та Т-лімфоцитами, а також колонієстимулюючого фактора макрофагів.

Крім того, вони також стимулюють макрофаги виробляти та вивільняти інтерлейкіни ІЛ-1, -6, -8, -10 і -12, фактор некрозу пухлин альфа (ФНП- α) та інші

запальні клітинні фактори. Це викликає клітинну та гуморальну імунну відповідь, а також прискорює вивільнення С-реактивного білка для індукції запальної ланцюгової реакції. Активація моноклеарних клітин крові індукує їхню міграцію в інтиму.

ЦМВ вражає моноцити стінки судин, макрофаги, гладком'язові клітини та клітини ендотелію. Це призводить до багатоступеневого процесу ендотеліальної дисфункції [32]. Сам вірус також є протромботичним. Він може ініціювати утворення тромбіну завдяки наявності на його поверхні есенціальних фосфоліпідів (pro-PL) та тканинних факторів [77].

Цікаво, що гостра ЦМВ-інфекція була визначена як фактор ризику венозної тромбоемболії. Це підтверджено невеликими дослідженнями як в імунокомпетентних, так і в імуносупресованих осіб [75].

Дослідження серед імунокомпетентних осіб показало, що перенесена в минулому ЦМВ-інфекція, а також високі титри анти-ЦМВ IgG та анти-ЦМВ IgM антитіл, які свідчать про наявність вірусної реактивації, асоціюються з виникненням венозної тромбоемболії. У невеликій серії випадків описано 2 пацієнтів з ANCA-асоційованим васкулітом (AAB), у яких розвинулося 3 епізоди ВТЕ на тлі реактивації ЦМВ [33, 77, 83]. Нещодавні дослідження показали, що переривчаста реактивація ЦМВ, навіть без явних клінічних проявів захворювання, є поширеним явищем у пацієнтів з ANCA-асоційованим васкулітом. Ця реактивація спостерігається у 25 % пацієнтів з ANCA-асоційованим васкулітом, які перебувають у стані стійкої ремісії протягом одного року [32]. Очікується, що реактивація ЦМВ під час гострої фази ANCA-асоційованого васкуліту буде ще частішою. Це пов'язано з тим, що пацієнти в цей період піддаються інтенсивному запаленню та імуносупресії [77].

1.2. Роль прозапальних цитокінів у порушеннях гемостазу, індукованих герпетичними інфекціями

Прозапальні цитокіни здатні не лише активувати систему згортання крові, але й значно пригнічувати важливі фізіологічні антикоагулянтні механізми [88]. Більше того, підвищені рівні певних маркерів запалення в крові часто корелюють із підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань у різних клінічних контекстах. Система згортання крові зазвичай активується у відповідь на пошкодження внутрішньої оболонки судин – ендотелію, що дозволяє факторам згортання проникати в пошкоджені тканини. У здоровому організмі гемостаз (процес зупинки кровотечі) суворо контролюється кількома антикоагулянтними механізмами. Вони врівноважують прокоагулянтні сили, запобігаючи таким чином передчасному утворенню тромбів у судинах. Однак прозапальні цитокіни та хемокіни можуть впливати на всі ланки процесу згортання. Отже, складний зв'язок між запаленням, зміненим цитокіновим профілем та гіперкоагуляцією (надмірним згортанням крові) є надзвичайно важливим у розвитку судинних захворювань. Наприклад, Рисунок 1 (високорівневий огляд, адаптований з джерел) наочно демонструє, як запалення та зміни в цитокіновому профілі впливають на коагуляцію [21].

C-реактивний білок (СРБ), що є ключовим показником гострої фази запалення, може зростати в тисячу разів у відповідь на інфекцію чи запальний процес. Цей білок спочатку утворюється як гомопентамер (так званий нативний СРБ, або nCRP). Однак у місцях ураження він здатен незворотно розпадатися на п'ять окремих одиниць, відомих як мономерний СРБ (mCRP).

Переважно СРБ синтезується клітинами печінки – гепатоцитами. Проте його також продукують інші типи клітин, такі як гладком'язові клітини, макрофаги, ендотеліальні клітини, лімфоцити та адипоцити. Традиційно СРБ слугував важливим індикатором інфекційних процесів і ризику серцево-судинних захворювань. Проте сучасні дослідження дедалі більше підтверджують його активну участь у складних запальних реакціях організму та

відповіді на інфекції. До функцій СРБ належать: активація комплементу - важливого компонента імунної системи; регуляція апоптозу - програмованої загибелі клітин; стимуляція фагоцитозу - процесу поглинання чужорідних частинок імунними клітинами; вплив на вивільнення оксиду азоту (NO) - важливої сигнальної молекули; модуляція вироблення цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α), які відіграють центральну роль у запаленні [132].

Рецептор інтерлейкіну-1 (ІЛ1R1) і його ключовий ліганд, ІЛ-1 β , часто демонструють підвищену активність при серцево-судинних захворюваннях та інфекційних процесах. Відомо, що ІЛ-1 β також відіграє значну роль в аутоімунних станах і сприяє прогресуванню таких хронічних захворювань, як атеросклероз та цукровий діабет 2 типу. Важливо зазначити, що ІЛ-1 α та ІЛ-1 β мають природний антагоніст – ІЛ-1Ra, який здатний зв'язуватися з тим самим рецептором ІЛ1R1. Для більш детального розуміння ролі саме ІЛ-1 β в запальних процесах рекомендується звернутися до відповідних наукових джерел. Високі рівні ІЛ-1 β спостерігаються під час гострих епізодів системного або локального запалення, а також при таких критичних станах, як інфаркт міокарда чи інсульт. Крім того, ІЛ-1 β відіграє важливу роль у запаленні, викликаному бактерією *Helicobacter pylori*. Цікаво, що еритроцити (червоні кров'яні тільця) не мають ділянок зв'язування для рецептора ІЛ-1 β . Проте тромбоцити (кров'яні пластинки) експресують рецептор ІЛ1R1 і активно реагують на ІЛ-1 β . Наприклад, у дозріваючих тромбах тромбоцити можуть накопичувати цей цитокін [21].

Системне запалення є яскравим прикладом того, як кілька цитокінів можуть впливати на гемопоетичні стовбурові клітини, мегакаріоцити та, зрештою, на утворення тромбоцитів. Це відбувається як самостійно, так і у взаємодії з тромбopoетином. Під час запалення рівень ІЛ-1 α підвищується, що призводить до вивільнення тромбоцитів шляхом руйнування мегакаріоцитів, навіть без зростання рівня тромбopoетину. Дослідження на мишах показали, що вивільнення тромбоцитів, опосередковане ІЛ-1 α , призводить до утворення

тромбоцитів більшого розміру порівняно з тими, що стимулюються тромбopoетином [108].

Інтерлейкін-6 (ІЛ-6) – це універсальний цитокін, що регулює широкий спектр біологічних процесів, включаючи імунну відповідь, гемопоез (утворення клітин крові), реакцію гострої фази, запалення та функції центральної нервової системи. Його рівні значно зростають і тимчасово виходять з-під контролю майже при всіх запальних патологіях, а також при аутоімунних захворюваннях [120].

Транс-сигналізація ІЛ-6 відіграє ключову роль у підтримці хворобливих станів, сприяючи переходу від гострого до хронічного запалення. ІЛ-6 реалізує свою біологічну дію за допомогою двох молекул: рецептора ІЛ-6 (ІЛ-6R) та мембранозв'язаного глікопротеїну 130 (gp130). Передача сигналу відбувається через gp130, а також через транс-сигналізацію, коли ІЛ-6 зв'язується з розчинними формами ІЛ-6R (sIL-6R). Ці агоністичні комплекси ІЛ-6/sIL-6R потенційно можуть активувати всі клітини організму, оскільки gp130 рівномірно експресується на поверхні більшості клітин. Тромбоцити у стані спокою також мають gp130 на своїх мембранах. За наявності ІЛ-6 (який виробляється ендотеліальними клітинами у відповідь на стрес) відбувається транс-сигналізація ІЛ-6 на тромбоцитах. Це може мати вирішальне значення для розвитку запалення в пошкоджених судинах та для підвищення тромбогенності (схильності до утворення тромбів) тромбоцитів [21].

1.3. Тромбоцити та тромбоцитарні індекси як маркери активності запального процесу та тяжкості порушень гемостазу, індукованих герпетичними інфекціями

Довгий час вважалося, що тромбоцити відіграють роль виключно в первинному гемостазі, формуючи згустки для зупинки кровотечі. Водночас вони можуть спричиняти ішемічні пошкодження при внутрішньосудинному тромбозі. Завдяки їхньому унікальному набору рецепторів, короткому періоду

напіврозпаду та обмеженій здатності до трансляції, тромбоцити стали основним об'єктом для фармакологічного втручання при артеріальних тромботичних захворюваннях. Проте, дослідження останніх десятиліть виявили нові, несподівані аспекти біології тромбоцитів. Ці невеликі ануклеарні клітинні фрагменти (без ядра) унікальні своєю швидкою динамікою залучення. Це робить їх першими клітинами, які з'являються не тільки в місцях пошкодження судин, а й у вогнищах запалення [106].

Крім своїх традиційних функцій, тромбоцити здатні генерувати силу від 30 до 50 нН і активно сканувати своє мікрооточення, використовуючи свої унікальні сигнальні каскади. Вони реагують на широкий спектр факторів, включаючи різноманітні цитокіни та гормони росту [115]. Цей багатогранний набір здібностей дозволяє тромбоцитам відігравати ключову роль як у стерильному запаленні, так і в запаленні, спричиненому патогенами [53, 104, 135].

У контексті цього дослідження, тромбоцити виступають у ролі імунних вартових, які автономно протистоять мікробним вторгненням. Вони реалізують це через різні ефекторні функції, такі як: міграція, опосередкована зв'язуванням патогенів; секреція мікробіцидних агентів (речовин, що вбивають мікроби); організація залучення лейкоцитів (інших імунних клітин) [72].

Тромбоцити також є основними компонентами, які сприяють формуванню нейтрофільних позаклітинних пасток (NETs) нейтрофілами. Це, в свою чергу, сприяє імунотромбозу - явищу, що класично визначається як співпраця та взаємна активація тромбоцитів, факторів коагуляції, клітин вродженого імунітету та ендотеліальних клітин. Метою цього процесу є не тільки запобігання розповсюдженню патогенів, а й сприяння утворенню оклюзійних згустків при артеріальному тромбозі [72, 135].

Крім участі у вродженому імунітеті, тромбоцити впливають навіть на адаптивну імунну відповідь на віруси та грибки. Вони роблять це шляхом презентації антигена та впливу на поляризацію лімфоцитів [57, 94, 96, 105, 152].

Останні дослідження, зосереджені на ролі тромбоцитів у запальних процесах, виявили їхню нову, надзвичайно важливу функцію: підтримання цілісності судин без утворення тромбів. Це виявилось ключовим не тільки під час гострих загроз для судинної системи, таких як запалення, але, що дивно, також у гомеостатичних станах (станах рівноваги). З огляду на те, що центральна роль тромбоцитів у запаленні та інфекції ставала все більш очевидною, знакові роботи Джорджа та співавторів (Goerge et al.) і Хо-Тінх-Ное та співавторів (Ho-Tinh-Noe et al.) продемонстрували, що зменшення кількості тромбоцитів у різних мишачих моделях запалення призводило до значних кровотеч [54, 63].

Цікаво, що прижиттєва візуалізація продемонструвала: в запалених мікросудинах тромбоцити не утворюють класичних згустків. Натомість вони залучаються до ураженої ділянки та діють як окремі клітини. Це підкреслює, що їхня роль у запальних процесах відрізняється від традиційного розуміння гемостазу (зупинки кровотечі) та класичного тромбозу (утворення тромбу).

На відміну від чітко визначених механізмів гемостазу, що виникають після травми судин, кровотеча, асоційована із запаленням (також відома як запальна кровотеча), є більш узагальненим поняттям. Це явище спостерігається при різноманітних захворюваннях, включаючи стерильне запалення, мікробні інфекції та злоякісні пухлини [63].

Запалення та гемостаз (процес зупинки кровотечі) нерозривно пов'язані, і ця взаємодія особливо помітна в біології тромбоцитів. Хоча традиційно тромбоцити асоціюються насамперед із формуванням гемостатичного корку для запобігання крововтраті, дослідження довели їхню значну роль у запальних процесах. Наприклад, попередні наукові роботи виявили, що тромбоцити активно впливають на запальну відповідь при таких захворюваннях, як атеросклероз, гепатит і стани після церебральної ішемії (недостатнього кровопостачання мозку) [66, 93].

Цікаво, що на початкових стадіях запалення протромботичні функції тромбоцитів (тобто їхня здатність сприяти утворенню тромбів) можуть бути

знижені [30], але активовані тромбоцити здатні посилювати вироблення запальних молекул на поверхні ендотеліальних клітин (клітин, що вистилають судини) [44, 65]. Загальновідомо, що тромбоцити підтримують цілісність судин після травм. Ранні дослідження також показали їхню допоміжну роль при перфузії органів буферними розчинами та стимулюючий вплив на культури ендотеліальних клітин. Однак, питання про те, чи відіграють тромбоцити допоміжну роль у запальній мікроциркуляції, досі залишається без належного експериментального підтвердження [54].

Глибока тромбоцитопенія (значне зниження кількості тромбоцитів) може спостерігатися у людей з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою. Цікаво, що в деяких таких пацієнтів виникає кровотеча навіть без травми, тоді як в інших, незважаючи на однаково низький рівень тромбоцитів, спонтанної кровотечі немає. Це вказує на те, що сама по собі тромбоцитопенія не може повністю пояснити це явище. Як припускають автори нещодавнього огляду, для виникнення кровотечі у пацієнтів із тромбоцитопенією потрібні інші, ще не визначені фактори. Оскільки тромбоцитопенія може призвести до небезпечних для життя кровотеч, у край важливо глибше вивчити кофактори, що сприяють розвитку кровотечі [54].

Крім своєї основної функції в гемостазі (зупинці кровотечі), тромбоцити активно залучені до імунного захисту, що є предметом численних сучасних досліджень. З еволюційної точки зору таке переплетення функцій не є несподіваним: у філогенетично давніх мечохвостів роль тромбоцитів і фагоцитів виконує єдина клітина – амебоцит. Тромбоцити експресують численні імунні рецептори (такі як TLR, рецептори імуноглобулінів, костимулюючі молекули) та цитокіни, подібно до своїх клітин-попередників – мегакаріоцитів.

Серед імунних функцій тромбоцитів можна виділити: сприяння активації та адгезії лейкоцитів і ендотеліальних клітин, посилення утворення нейтрофільних позаклітинних пасток, виявлення та видалення патогенів.

Тромбоцити також відіграють важливу роль у патогенному запаленні. Наприклад, при запальному артриті вони вивільняють мікрочастинки, що

активують фібробласти у синовіальній оболонці та формують прозапальні імунні комплекси. При системному червоному вовчаку тромбоцити, активовані імунними комплексами та комплементом, виділяють прозапальні медіатори, мікрочастинки й аутоантигени [38, 81, 89].

Індекси об'єму тромбоцитів, які вимірюються автоматизованими аналізаторами крові, відображають зміни, що супроводжують коливання в кількості тромбоцитів. Такі параметри, як середній об'єм тромбоцитів (MPV) та ширина розподілу тромбоцитів (PDW), що показують варіації розміру тромбоцитів у крові, вже давно використовуються клініцистами в повсякденній практиці. Однак їхнє значення при різних тромбоцитарних розладах почали активно досліджувати лише останнім часом [55].

PDW – це індекс, який відображає відсотковий розподіл тромбоцитів за розміром. Хоча знижені значення цього показника зазвичай не мають особливого клінічного впливу, підвищені значення PDW можуть свідчити про активне руйнування тромбоцитів і одночасне виробництво нових, менших клітин. Це пов'язано з тим, що гостра фаза запальних реакцій стимулює мегакаріопоез (процес утворення тромбоцитів) [15].

Зміни у внутрішньому середовищі організму можуть впливати на морфологію тромбоцитів, що, у свою чергу, відображається на певних тромбоцитарних параметрах. Вимірювання й аналіз MPV зазвичай вважаються надійними в клінічній практиці, оскільки це рутинна процедура. Підвищений MPV спостерігається при багатьох станах, таких як: захворювання кишечника, респіраторні захворювання, серцево-судинні захворювання, інсульт, деякі види раку, цукровий діабет. Навпаки, зниження MPV може відзначатися при виразковому коліті, деяких новоутвореннях, системному червоному вовчаку та туберкульозі.

Механізми, що призводять до підвищення MPV, ще недостатньо вивчені. На його рівень можуть впливати різноманітні фактори, зокрема: генетичні варіації, застосовувані лікарські препарати, спосіб життя (дієта, куріння,

вживання алкоголю, фізична активність), попередні й аналітичні процедури, гормональний профіль, вік, стать, раса/етнічна приналежність [80].

Дослідження показали, що зміни в показниках крові, особливо ті, що виникають під час розвитку туберкульозної інфекції, можуть бути пов'язані з показниками смертності та тяжкості самого захворювання [87]. MPV слугує маркером, що показує середній розмір цих клітин при різних станах, зокрема при цукровому діабеті, метаболічному синдромі та туберкульозі. Роль MPV при туберкульозі залишається предметом дискусій. З одного боку, дослідження Гюнюоглу та співавторів (Gunluoglu et al.) показало, що MPV, як маркер запалення, знижується при активному туберкульозі легень. Це пов'язують з утворенням мікротромбів у туберкульозних кавернах. З іншого боку, Тозкопаран та співавтори (Tozkoaran et al.) припустили, що MPV значно підвищується у пацієнтів з активним туберкульозом і повертається до норми на тлі протитуберкульозного лікування [154]. MPV (середній об'єм тромбоцитів) також виявився важливим показником активації тромбоцитів при цукровому діабеті, незалежно від стадії діабетичної ретинопатії [35]. Крім MPV, є також додаткові тромбоцитарні індекси, такі як PDW та тромбоцитарний гематокрит (PCT) (які розраховуються на основі кількості тромбоцитів та MPV), відіграють певну роль у розвитку атеросклерозу, тромбозу та при туберкульозі [131]. Вищі показники PDW та PCT часто спостерігаються у пацієнтів з латентним туберкульозом. При цьому виявляється сильна кореляція між фазовими реакціями та гострим тромбоцитозом [43]. Лише кілька досліджень досі вивчали взаємозв'язок між тромбоцитарними параметрами та пацієнтами з коінфекцією туберкульозу та вірусного гепатиту С.

MPV також можна використовувати як маркер запалення, адже тромбоцити реактивно збільшуються у розмірах як частина запальної відповіді, особливо це помітно у дітей [15]. Причина, по якій тромбоцити, зокрема їх MPV, відображають біологічну поведінку сепсису, полягає в наступному: запалення, спричинене інфекційними патогенами, провокує системну реакцію. Ця реакція включає вироблення прозапальних цитокінів, тромбопоетину й інших речовин,

які стимулюють масивне утворення молодих тромбоцитів. Ці новоутворені тромбоцити відрізняються морфологічно: вони мають сферичну форму із псевдоподіями і є більшими за розміром. Однак, попри збільшений розмір, вони функціонально недостатньо компетентні, що може призводити до посилення тромбогенної активності та несприятливих клінічних наслідків [108]. Вони активують інфламасому NLRP3 в імунних клітинах, яка індукує експресію ІЛ-1 [108, 119]. Тромбоцити, що активуються імуноглобуліном, тромбіном, колагеном або форбол-міристан-ацетатом, здатні виділяти вільні мітохондрії. Ці мітохондрії поведуться як молекули, пов'язані з пошкодженням, тим самим посилюючи запальну відповідь [97].

При сепсисі низька кількість тромбоцитів є загальновідомим показником поганого прогнозу [56]. Тромбоцитопенія, яка розвивається у пацієнтів у критичному стані, є наслідком комплексу факторів: гемодилуції, підвищеного споживання тромбоцитів, посиленого руйнування тромбоцитів (включно з імунними механізмами) та збільшеної секвестрації тромбоцитів (їх затримання в органах, наприклад, селезінці). Руйнування тромбоцитів, пов'язане з септицемією, стимулює вироблення та вивільнення в периферичну кров більших і молодших тромбоцитів. Однак згодом може спостерігатися пригнічення кісткового мозку, що впливає на подальше вироблення тромбоцитів [55].

MPV, що вимірюється у фемтолітрах (fl), а також коефіцієнт між MPV та абсолютною кількістю тромбоцитів, є анатомічними біомаркерами, отриманими з тромбоцитів. Хоча вони рідко використовуються, але повідомляються в рутинних аналізах крові, ці показники набувають все більшого інтересу. Вони розглядаються як маркери еволюції до поліорганної дисфункції, клінічної тяжкості та смертності при септичних станах [149]. Дослідження, проведене Гючлю (Gucclu), за участю 145 пацієнтів із сепсисом та 143 осіб у контрольній групі, показало, що MPV та PDW є корисними інструментами для діагностики сепсису. Крім того, було виявлено, що пацієнти з показником PDW понад 18 % мають вищий ризик смерті [55].

Враховуючи усі вищенаведені дані, виникає необхідність проведення додаткових досліджень з метою вивчення порушень гемостазу, що виникають у дітей із герпетичними інфекціями різних видів. Потенційними маркерами порушень гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією, можуть виступати як рівень ендотеліну-1 в сироватці крові, так і тромбоцитарні індекси. Необхідним є співставлення зазначених маркерів із показниками запальної відповіді та тяжкістю захворювання з метою визначення взаємозв'язку між ними. Також, враховуючи можливий вплив поліморфізму гена $JAK2^{V617F}$ в розвитку та тяжкості порушень гемостазу, спричинених герпетичними агентами, необхідним є обстеження дітей із метою виявлення/виключення такого впливу.

Матеріали цього розділу висвітлені в роботах автора [3, 4]

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота була виконана на кафедрі педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на базі онкогематологічного відділення КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради».

У дітей, які сформували основну групу, були зібрані скарги, вивчений анамнез життя й захворювання, зібраний епідеміологічний анамнез. При об'єктивному обстеженні, яке проводили за загальноновизнаними методиками, враховували такі скарги, як підвищення температури, слабкість, в'ялість, зниження апетиту, геморагічну висипку, біль у суглобах, біль у животі, кровотечу.

До лабораторних обстежень увійшли загальноклінічні, біохімічні, імунологічні та молекулярно-генетичні методи дослідження. Всі отримані дані були занесені в реєстраційну карту обстеження хворого, яку було спеціально розроблено для роботи.

З метою виконання порівняльного аналізу результатів обстеження хворих із порушеннями гемостазу була обстежена група (40) практично здорових дітей в межах поліклінічного відділення КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради», яким було проведено весь комплекс клінічних, біохімічних, імунологічних та молекулярно-генетичних досліджень. Вони і склали контрольну групу. Розподіл дітей контрольної групи був репрезентативним до основної та складався із 21 хлопчика та 19 дівчаток, що за віковою структурою відповідали дітям основної групи (табл. 2.1).

Верифікацію діагнозу проводили відповідно до міжнародних рекомендацій менеджменту дітей із тромбоцитопеніями, тромбоцитозом та васкулітами [42, 137, 151]. Наявність стадії активації герпесвірусів підтверджували відповідними маркерами, такими як позитивні ПЛР та IgM до

CMV, HSV1, HSV2, HHV6 та 7, а також для EBV інфекції із позитивними IgM та IgG до капсидного антигена (VCA) та IgG до нуклеарного антигена (EBNA).

Критерії включення в основну групу: діти віком від 1 місяця до 18 років; діти із тромбоцитопеніями та наявністю підтвердженої герпетичної інфекції (CMV, EBV, HSV1, HSV2, HHV6 та 7); діти із тромбоцитозом і наявністю підтвердженої герпетичної інфекції (CMV, EBV, HSV1, HSV2, HHV6 та 7); діти з патологією судин дрібного калібру та наявністю підтвердженої герпетичної інфекції (CMV, EBV, HSV1, HSV2, HHV6 та 7).

Критеріями виключення були: діти із порушенням гемостазу, індукованим іншими вірусними інфекціями, діти з порушенням гемостазу при гемобластозах, діти з порушенням при ВІЛ-інфекції, діти з порушенням при апластичних захворюваннях, діти з порушенням при бактеріальних інфекційних захворюваннях, діти із системними васкулітами.

Роботу розпочинали після отримання згоди обстеженого та його батьків на участь у дослідженні з дотриманням положень із конвенції ООН про права дитини. Матеріали дисертації вивчені на засіданні комітету з питань біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова 2024 року, протокол № 5. У результаті проведеної експертизи встановлено, що матеріали дослідження не заперечують Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України, відповідають основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), Міжнародної ради медичних наукових товариств, відповідним положенням ВООЗ і можуть бути використані в науковій роботі.

2.1. Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих

Для досягнення поставленої мети нами обстежено 100 дітей віком від 1 місяця до 18 років. Середній вік обстежених хворих склав $6,86 \pm 5,12$ років.

Розподіл дітей на вікові категорії проводився на основі рекомендацій

національних служб здоров'я європейських країн, США та ВООЗ (рис. 2.1). Відповідно до таблиці 2.1, де представлено розподіл обстежених дітей за віком, можна виділити групу дітей віком 6-11 років, які переважають як в основній, так і в контрольній групі. Питома вага обстежених дітей віком до 1 року була вірогідно нижче в обох групах дослідження (табл. 2.1).

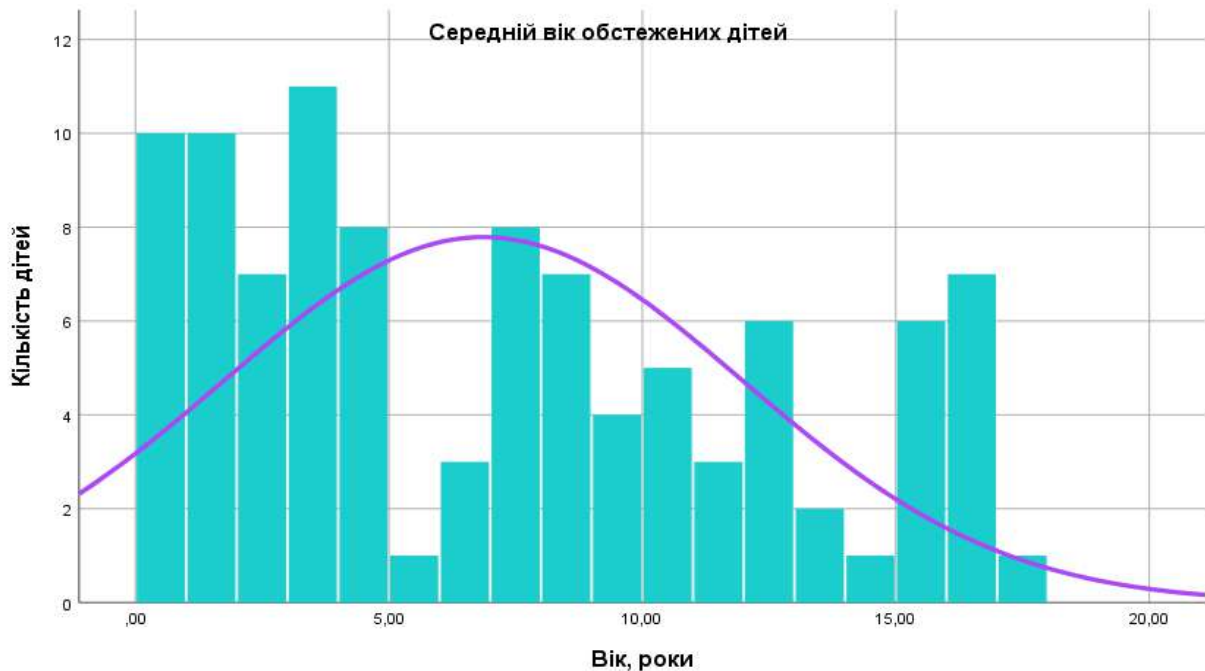


Рис. 2.1. Віковий розподіл обстежених дітей.

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених дітей за віком (M%±m%)

Вік обстежених дітей	Основна група, n=100		Контрольна група, n=40	
	n	%	n	%
1міс –до 1року	10	10,00±1,73**	2	5,00±1,86
1- до 2 років	17	17,00±1,94	7	17,5±2,45
2- до 5 років	19	19,00±1,98	7	17,5±2,45
6- до 11 років	31	31,00±2,15*	13	32,5±2,72*
11-до 18 років	23	23,00±2,05	11	27,5±2,66
Всього	100	100	40	100

Примітка. * $p \leq 0,05$ - різниця вірогідна щодо інших вікових груп; ** $p \leq 0,05$ - різниця вірогідна щодо інших вікових груп.

На рисунку 2.2 зображений статевий розподіл обстежених дітей обох груп дослідження, які є репрезентативними за даним показником. Відповідно до нього можна відзначити, що у групах дітей 6-11 та 1-2 років переважають дівчатка, а у групах 12-17 та 2-5 років відзначається вірогідне переважання хлопчиків (рис. 2.2).

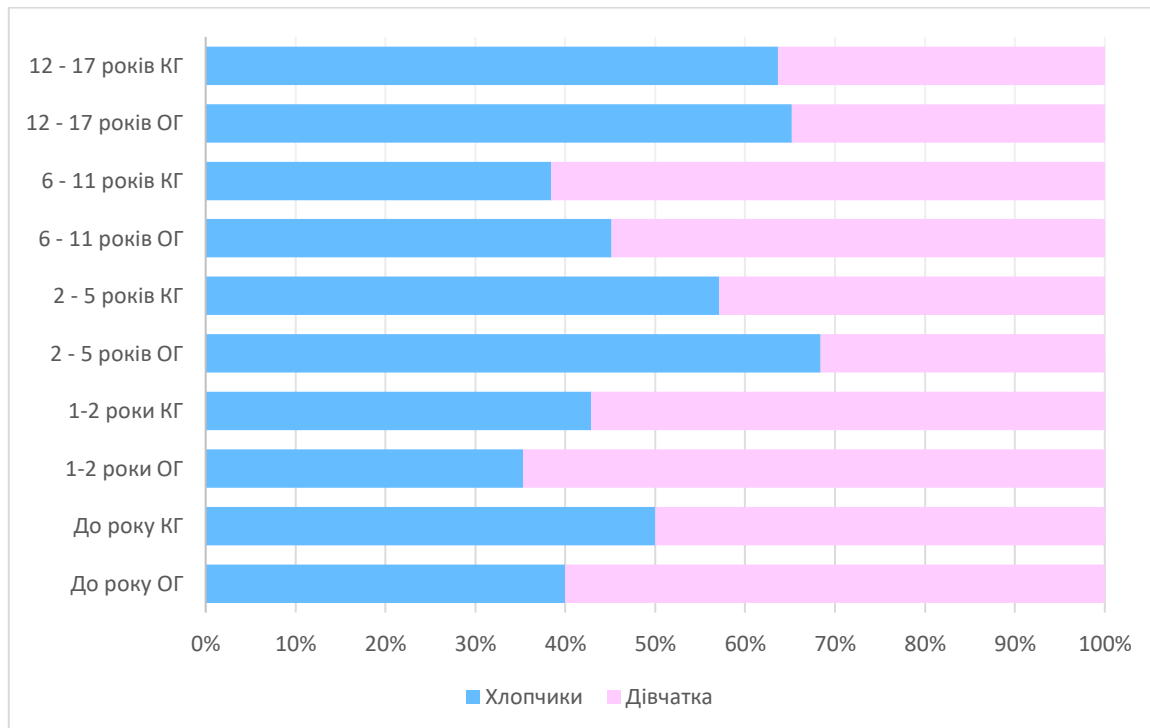


Рис. 2.2. Статевий розподіл обстежених дітей відповідно вікових груп.

У проведеному дослідженні кількість обстежених дітей, які не мають жодних особливостей спадкового (гематологічні, онкологічні, генетичні, ендокринні та інші захворювання в родині) та алергологічного анамнезу (відсутність пилкової, побутової, інсектної, епідермальної, медикаментозної сенсибілізації) переважає над тими, хто їх має (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Розподіл обстежених дітей із порушеннями гемостазу відповідно до особливостей анамнезу (M%±m%)

Анамнез	Кількість осіб	
	Абс.	%
Необтяжений спадковий анамнез	88	88,00±1,80*
Обтяжений спадковий анамнез	12	12,00±1,80
Необтяжений алергологічний анамнез	94	94,00±1,54**
Обтяжений алергологічний анамнез	6	6,00±1,54

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна у порівнянні з дітьми з обтяженим спадковим анамнезом; ** $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна у порівнянні з дітьми з обтяженим алергологічним анамнезом.

У процесі аналізу розподілу обстежених дітей за видом збудника, що викликав порушення гемостазу, встановлено, що найчастішими збудниками, які зустрічались у обстежених дітей були HSV 1 та 2, CMV та EBV (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Розподіл обстежених дітей із порушеннями гемостазу за видом виявленого вірусу (M%±m%)

Вид інфекційного агента	Кількість осіб	
	Абс.	%
HSV 1 та 2	39	39,00±2,19*
CMV	24	24,00±2,05*
EBV	25	25,00±2,07*
HHV6	8	8,00±1,59
HHV7	5	5,00±1,48
Всього	100	

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників групи інших збудників.

Провівши статевий розподіл обстежених дітей залежно від збудника, що викликав порушення гемостазу, нами встановлено, що дівчатка вірогідно

переважали у групах пацієнтів, у яких було виявлено HSV 1 та 2 і HHV7. Переважання хлопчиків відзначено у групі дітей із виявленими CMV та EBV. Що стосується дітей із виявленим HHV6, вірогідної різниці в переважанні певної статі не встановлено (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Статевий розподіл обстежених дітей із порушеннями гемостазу залежно від виявленого вірусу (M%±m%)

Вид збудника	Стать обстежених дітей			
	Хлопчики, n=52		Дівчатка, n=48	
	Абс.	%	Абс.	%
HSV 1 та 2, n=39	12	29,73±2,74	27	70,27±2,74*
CMV, n=24	17	70,83±3,06*	7	29,17±3,06
EBV, n=25	17	68,00±3,10*	8	32,00±3,10
HHV6, n=8	5	62,50±4,32	3	37,50±4,32
HHV7, n=5	1	20,00±4,65	4	80,00±4,65*

Примітка.* $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників протилежної статі.

Відповідно до вікового розподілу обстежених дітей залежно від збудника, що викликав порушення гемостазу, встановлено, що серед пацієнтів, у яких виявлено HSV 1 та 2, вірогідно переважали діти віком 1-2 років та 6-11 років. У групі пацієнтів із ідентифікованими HHV6 та HHV7 вірогідно переважали діти віком від 12 до 17 років. Що стосується пацієнтів, у яких виділено віруси групи EBV та CMV, то тут вірогідно переважали діти віком 2-5 років та 6-11 років відповідно (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Віковий розподіл обстежених дітей із порушеннями гемостазу залежно від виявленого збудника (M%±m%)

Вид збудника	Вік обстежених дітей									
	До року, n=10		1-2 роки, n=17		2-5 років, n=19		6-11 років, n=31		12-17 років, n=23	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
HSV 1 та 2, n=39	6	15,38± 2,46	11	28,21 ±2,74 *	3	7,69± 2,12	14	35,89± 2,82*	5	12,82± 2,12
CMV, n=24	1	4,17± 2,06	2	8,33± 2,42	6	25,00± 3,03	12	50,00± 3,23*	3	12,50± 2,42
EBV, n=25	2	8,00± 2,38	4	16,00 ±2,76	10	40,00± 3,17*	2	8,00± 2,38	7	28,00± 2,97
HHV6, n=8	1	12,50± 3,64	-	-	-	-	2	25,00± 4,13	5	62,50± 4,32*
HHV7, n=5	-	-	-	-	-	-	1	20,00± 4,65	4	80,00± 4,65*

Примітка.* $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників інших вікових груп.

У проведеному дослідженні питома вага обстежених дітей із різними типами порушення гемостазу була рівнозначною, вірогідної різниці у переважанні певного типу не встановлено (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

Розподіл обстежених дітей за типом порушення гемостазу (M%±m%)

Тип порушення гемостазу	Кількість осіб	
	Абс.	%
Тромбоцитопенія	41	41,00±2,22
Тромбоцитоз	30	30,00±2,14
Васкуліт	29	29,00±2,13
Всього	100	100

У групах обстежених дітей із порушенням гемостазу за типом тромбоцитозу та васкуліту не встановлено вірогідного переважання хлопчиків чи дівчаток, групи були рівнозначні за статтю. Що стосується обстежених дітей із порушенням гемостазу за типом тромбоцитопенії, то в даній групі вірогідно переважали хлопчики (табл. 2.8).

Таблиця 2.8

Статевий розподіл обстежених дітей залежно від типу порушення гемостазу (M%±m%)

Стать обстежених дітей	Тип порушення гемостазу					
	Тромбоцитопенія		Тромбоцитоз		Васкуліт	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хлопчики, n=52	25	60,98±2,76*	14	46,67±3,02	13	44,83±3,04
Дівчатка, n=48	16	39,02±2,76	16	53,33±3,02	16	55,17±3,04
Всього	41	100	30	100	29	100

Примітка.* $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників групи дівчаток.

Під час аналізу вікового розподілу обстежених дітей залежно від типу порушення гемостазу, нами встановлено вірогідне переважання дітей віком від 6 до 11 років у групі із тромбоцитопенією. Необхідно відзначити, що дана вікова група пацієнтів була вірогідно найменшою у групі обстежених дітей із

порушенням гемостазу за типом тромбоцитозу. У групі пацієнтів із васкулітами вірогідно переважали діти старших вікових груп, від 3 до 17 років, на відміну від пацієнтів раннього віку (табл. 2.9).

Таблиця 2.9

**Віковий розподіл обстежених дітей залежно від
типу порушення гемостазу (M%±m%)**

Вік обстежених дітей	Тип порушення гемостазу					
	Тромбоцитопенія		Тромбоцитоз		Васкуліт	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До року, n=10	1	2,44±1,55	8	26,67±2,84	1	3,45±1,84*
1-2 роки, n=17	7	17,07±2,42	9	30,00±2,89	1	3,45±1,84*
2-5 років, n=19	7	17,07±2,42	6	20,00±2,7	10	34,48±2,97
6-11 років, n=31	16	39,02±2,76*	2	6,67±2,13*	9	31,03±2,93
12-17 років, n=23	10	24,39±2,59	5	16,67±2,61	8	27,59±2,88
Всього	41	100	30	100	29	100

Примітка.* $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників інших вікових груп.

Визначено, що у дітей із тромбоцитопенією частота виявлення CMV та EBV була вірогідно вищою на (68,75–79,98%), ніж інших збудників. Також у дітей із тромбоцитозом та васкулітами в переважній більшості визначався збудник HSV1/2 (табл. 2.10).

Таблиця 2.10

**Розподіл обстежених дітей залежно від типу порушення гемостазу
та виду інфекційного агента (M%±m%)**

Вид інфекційного агента	Тип порушення гемостазу					
	Тромбоцитопенія, n=41		Тромбоцитоз, n=30		Васкуліт, n=29	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
HSV 1 та 2, n=39	5	12,19±1,06	19	63,33±2,85*	15	51,72±2,06*
CMV, n=24	18	43,90±2,03*	3	10,00±1,04	3	10,34±1,13
EBV, n=25	16	39,02±1,97*	4	13,33±1,13	4	13,79±1,28
HHV6, n=8	1	2,44±0,95	3	10,00±1,04	4	10,34±1,13
HHV7, n=5	1	2,44±0,95	1	3,33±0,93	3	6,89±0,85

Примітка.* $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо питомої ваги інших збудників.

Серед наявних ускладнень у обстежених дітей переважали пацієнти з геморагічною висипкою (табл. 2.11). Дітей із тромбозом у проведеному дослідженні не було.

Таблиця 2.11

**Розподіл обстежених дітей із порушеннями гемостазу залежно від
наявності ускладнень та їх виду (M%±m%)**

Ускладнення	Кількість осіб	
	Абс.	%
Геморагічний синдром	70	70,00±2,14*
Кровотечі	15	15,00±1,89
Тромбоз	0	0
Відсутні ускладнення	15	15,00±1,89
Всього	100	100

Примітка.* $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників інших ускладнень.

Проведений аналіз статевого розподілу обстежених дітей залежно від наявності/відсутності ускладнень та їх виду показав вірогідне переважання хлопчиків у групі пацієнтів, що мали кровотечі, та дівчаток у групі, що не мали ускладнень. У пацієнтів із геморагічною висипкою вірогідного переважання певної статі не виявлено (табл. 2.12).

Таблиця 2.12

Статевий розподіл обстежених дітей із порушеннями гемостазу залежно від наявності ускладнень та їх виду (M%±m%)

Стать обстежених дітей	Тип порушення гемостазу					
	Геморагічний синдром		Кровотечі		Відсутні ускладнення	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хлопчики, n=52	41	58,57±2,43	9	60,00±3,56*	2	13,33±2,96
Дівчатка, n=48	29	42,43±2,43	6	40,00±3,56	13	86,67±2,96*
Всього	70	100	15	100	15	100

Примітка.* $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників іншої статі.

Віковий розподіл обстежених дітей залежно від наявності/відсутності ускладнень та їх виду показав вірогідне переважання дітей 7-12 років у групі, в якій відзначались кровотечі. Необхідно відзначити, що у групі дітей до року та 2-5 років були відсутні кровотечі, а у групах дітей від 2 до 5 років та 6-11 років не було пацієнтів без ускладнень. У дітей раннього віку вірогідно частіше були відсутні ускладнення. У кожній віковій групі були діти з геморагічною висипкою, але найменша їх кількість вірогідно відзначалась у дітей до року (табл. 2.13).

Таблиця 2.13

Віковий розподіл обстежених із порушеннями гемостазу залежно від наявності ускладнень та їх виду (M%±m%)

Вік обстежених дітей	Тип порушення гемостазу					
	Геморагічний синдром		Кровотечі		Відсутні ускладнення	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До року, n=10	3	4,29±1,56*	0	0	7	46,67±3,59
1-2 роки, n=17	11	15,71±2,09	1	6,67±2,54	5	33,33±3,49
2-5 років, n=19	19	21,14±2,21	0	0	0	0
6-11 років, n=31	21	30,00±2,34	10	66,67±3,49*	0	0
12-17 років, n=23	16	22,86±2,24	4	26,67±3,38	3	20,00±3,21*
Всього	70	100	15	100	15	100

Примітка.* $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників інших вікових груп.

У клінічній презентації вірогідно переважали пацієнти, що мали лихоманку (43,00±1,94 %), геморагічну висипку (70,00±2,14 %) та спленомегалію (42,00±2,22 %) при будь-яких типах порушень, включаючи тромбоцитопенію, тромбоцитоз та васкуліти. Також у невеликої кількості пацієнтів, що мали васкуліт, відзначались абдомінальний (2,00±1,18 %) та суглобовий (4,00±1,39 %) синдроми.

Проведена оцінка питомої ваги обстежених дітей із різними ступенями тяжкості порушень гемостазу. Розподіл за ступенями тяжкості для дітей із тромбоцитопеніями та васкулітами проводився відповідно до рекомендацій щодо ведення таких пацієнтів [42, 151]. Так, кількість тромбоцитів у периферичній крові в межах $100 - 150 \times 10^9/\text{л}$ вважається легкою тромбоцитопенією, від 50 до $100 \times 10^9/\text{л}$ – середнього ступеня тяжкості, а нижче $50 \times 10^9/\text{л}$ – тяжкою. Відповідно, для васкулітів дрібних судин легким вважався перебіг, що маніфестував лише із шкірною формою, середньотяжкий перебіг характеризувався залученням інших некритичних систем (суглоби, абдомінальна форма), а тяжкий перебіг відзначався ураженням критично важливих органів таких як серце, головний мозок та/або нирки.

Відповідно у проведеному дослідженні визначено вірогідно меншу кількість пацієнтів, що мали легкий перебіг тромбоцитопенії (табл. 2.15).

Таблиця 2.15

Розподіл обстежених дітей за тяжкістю тромбоцитопенії (M%±m%)

Тяжкість тромбоцитопенії	Кількість осіб	
	Абс.	%
Легкий	6	14,63±2,35*
Середній	20	48,78±2,79
Тяжкий	15	36,59±2,74
Всього	41	100

Примітка.* $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників інших ступенів тяжкості.

У обстежених дітей відзначалось три ступеня тяжкості тромбоцитозу: легкий ($450-700 \times 10^9/\text{л}$), середньої тяжкості ($700-900 \times 10^9/\text{л}$) та тяжкий ($>900 \times 10^9/\text{л}$) (Zulkafli Z, Janaveloo T, Wan Ab Rahman WS, Hassan MN, Abdullah WZ. Extreme Thrombocytosis in a Child: Laboratory Approaches and Diagnostic Challenges. Oman Med J. 2019 Jul;34(4):336-340. doi: 10.5001/omj.2019.65. PMID: 31360323; PMCID: PMC6642721). Відповідно до проведених досліджень

визначено вірогідне переважання дітей із тромбоцитозом середнього ступеня тяжкості (табл. 2.16).

Таблиця 2.16

Розподіл обстежених дітей за тяжкістю тромбоцитозу (M%±m%)

Тяжкість тромбоцитозу	Кількість осіб	
	Абс.	%
Легкий	3	10,00±2,34
Середній	26	86,67±2,49*
Тяжкий	1	3,33±1,81
Всього	30	100

Примітка.* $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників інших ступенів тяжкості.

Проведена оцінка питомої ваги різних ступенів тяжкості васкулітів у обстежених дітей показала вірогідне переважання пацієнтів із середнім ступенем тяжкості (табл. 2.17).

Таблиця 2.17

Розподіл обстежених дітей за тяжкістю васкуліту (M%±m%)

Тяжкість васкуліту	Кількість осіб	
	Абс.	%
Легкий	6	20,69±2,74
Середній	16	55,17±3,04*
Тяжкий	7	24,14±2,82
Всього	29	100

Примітка.* $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників інших ступенів тяжкості.

Визначено, що діти, які мали легкий перебіг тромбоцитопенії у переважній більшості були жіночої статі. Що стосується пацієнтів із середньотяжким та тяжким перебігом, то в цих групах дітей вірогідно переважали хлопчики (табл. 2.18).

Таблиця 2.18

**Статевий розподіл обстежених дітей залежно від
тяжкості тромбоцитопенії (M%±m%)**

Стать обстежених дітей	Ступінь тяжкості тромбоцитопенії					
	Легкий, n=6		Середній, n=20		Тяжкий, n=15	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хлопчики, n=25	2	33,33±4,39	12	60,00±3,31*	11	73,33±3,38*
Дівчатка, n=16	4	66,67±4,39*	8	40,00±3,31	4	26,67±3,38

Примітка.* $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників інших ступенів статевих груп.

Проведеним статевим аналізом ступенів тяжкості тромбоцитозу встановлено, що пацієнт із тяжким перебігом був лише один. Також визначено, що серед дітей із легким ступенем тяжкості вірогідно переважали дівчатка. Що стосується дітей із середнім ступенем тяжкості тромбоцитозу, то вірогідного переважання певної статі не встановлено (табл. 2.19).

Таблиця 2.19

**Статевий розподіл обстежених дітей залежно від
тяжкості тромбоцитозу (M%±m%)**

Стать обстежених дітей	Ступінь тяжкості тромбоцитозу					
	Легкий n=3		Середній n=26		Тяжкий n=1	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хлопчики, n=14	1	33,33±5,22	12	46,15±3,13	1	100
Дівчатка, n=16	2	66,67±5,22*	14	53,85±3,13	0	0

Примітка.* $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників інших ступенів тяжкості.

Відповідний статевий розподіл за ступенями тяжкості дітей із васкулітами не показав вірогідної різниці (табл. 2.20).

Таблиця 2.20

**Статевий розподіл обстежених дітей залежно від
тяжкості васкуліту (M%±m%)**

Стать обстежених дітей	Ступінь тяжкості васкуліту					
	Легкий n=6		Середній n=16		Тяжкий n=7	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хлопчики, n=13	3	50,00±4,52	7	43,75±3,52	3	42,86±4,32
Дівчатка, n=16	3	50,00±4,52	9	56,25±3,52	4	57,14±4,32

Серед пацієнтів із легким перебігом тромбоцитопенії вірогідно переважали діти віком 1-2 роки та 12-17 років. Діти віком 6-11 років вірогідно переважали серед пацієнтів із середньотяжким перебігом тромбоцитопенії. Необхідно відзначити, що у проведеному дослідженні не було дітей віком до одного року серед пацієнтів із тяжкою та середньотяжкою тромбоцитопенією (табл. 2.21).

Таблиця 2.21

**Віковий розподіл обстежених дітей залежно від
тяжкості тромбоцитопенії (M%±m%)**

Вік обстежених дітей	Ступінь тяжкості тромбоцитопенії					
	Легкий n=6		Середній n=20		Тяжкий n=15	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До року, n=1	1	16,67±3,90	0	0	0	0
1-2 роки, n=7	2	33,33±4,39*	3	15,00±2,83	2	13,33±2,96
2-5 років, n=7	1	16,67±3,90	1	5,00±2,21	5	33,33±3,49
6-11 років, n=16	1	16,67±3,90	14	70,00±3,20 *	2	13,33±2,96
12-17 років, n=10	2	33,33±4,39*	2	10,00±2,59	6	40,00±3,56

Примітка.* $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників інших вікових груп.

Віковий аналіз залежно від ступенів тяжкості тромбоцитозу показав, що серед пацієнтів із середньотяжким перебігом вірогідно менші групи становили діти віком 6-11 років та 12-17 років (табл. 2.22).

Таблиця 2.22

**Віковий розподіл обстежених дітей залежно від
тяжкості тромбоцитозу (M%±m%)**

Вік обстежених дітей	Ступінь тяжкості тромбоцитозу					
	Легкий n=3		Середній n=26		Тяжкий n=1	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До року, n=1	1	33,33±2,39	7	26,92±2,95	0	0
1-2 роки, n=7	1	33,33±2,39	8	30,77±3,01	0	0
2-5 років, n=6	0	0	6	23,08±2,87	0	0
6-11 років, n=2	0	0	2	7,69±2,29*	0	0
12-17 років, n=5	1	33,33±2,39	3	11,54±2,50*	1	100

Примітка.* $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників інших вікових груп.

У процесі аналізу питомої ваги вікових груп у дітей із легким перебігом васкуліту відзначено переважання дітей віком 6-11 років. Серед пацієнтів із тяжким перебігом найбільшу кількість склали підлітки (діти, віком 12-17 років), а серед пацієнтів із середньотяжким варіантом васкуліту – діти віком 2-5 років (табл. 2.23).

**Віковий розподіл обстежених дітей залежно від
тяжкості васкуліту (M%±m%)**

Вік обстежених дітей	Ступінь тяжкості васкуліту					
	Легкий n=6		Середній n=16		Тяжкий n=7	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До року, n=1	0	0	1	6,25±2,46	0	0
1-2 роки, n=1	1	16,67±3,90	0	0	0	0
2-5 років, n=10	1	16,67±3,90	8	50,00±3,54*	1	14,29±3,64
6-11 років, n=9	3	50,00±4,52*	5	31,25±3,40	1	14,29±3,64
12-17 років, n=8	1	16,67±3,90	2	12,50±2,88	5	71,43±4,13*

Примітка.* $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників інших вікових груп.

2.2. Матеріали та методи дослідження

У дітей, включених у наше дослідження, проведено аналіз скарг, анамнезу захворювання та життя, фізикальне й інструментальне обстеження, також оцінювався фізичний розвиток.

Клінічний діагноз було підтверджено даними лабораторно-інструментальних досліджень. Забір матеріалу проводився під час госпіталізації дітей до онкогематологічного відділення.

Клінічні аналізи крові, сечі проводили з використанням загальноприйнятих методик.

Під час проведення клінічного дослідження крові визначалася кількість гемоглобіну, проводився підрахунок еритроцитів та еритроцитарних індексів, досліджувалась їх морфологія. Морфологічне дослідження лейкоцитів з підрахунком лейкоцитарної формули, тромбоцитів та тромбоцитарних індексів відбувалося на автоматичному гематологічному аналізаторі LABANALYT – 3000 PLUS. Також проводилось визначення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) за Панченковим. Результати гемограм у хворих порівнювали з результатами дослідження показників периферичної крові практично здорових дітей того ж віку.

Під час проведення клінічного аналізу сечі враховували добовий діурез, колір, прозорість, реакцію сечі, наявність цукру за допомогою індикатора, питому вагу, вміст білка біуретовим способом, жовчних пігментів способом Розіна (1 % розчин йоду), амілази за Каравеєм, виконували мікроскопію нативного препарату та організованого й неорганізованого осаду (солі).

Крім наведених клініко–лабораторних критеріїв для біохімічної оцінки були використані методи визначення С-реактивного білка (СРБ), прозапальних цитокінів (інтерлейкін-1 та інтерлейкін-6). Вміст СРБ у сироватці крові визначали імуноферментним методом. Підвищеним СРБ вважали при значеннях більше 5 мг/л.

Вміст інтерлейкіну-1 бета (IL-1B) в сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) за набором "Human IL-1B" (Interleukin-1B) (Elabscience, USA, catalog No:E-EL-H0149) відповідно до інструкції фірми-виробника на аналізаторі STAT FAX 303/PLUS (чутливість – 4,69 пг/мл, діапазон вимірювання – 7,81-500 пг/мл, коефіцієнт варіації <10 %).

Вміст інтерлейкіну-6 (IL-6) в сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) з використанням набору "Human IL-6 Platinum ELISA" (eBioscience, Австрія, кат.№ BMS213/2) у відповідності до інструкції фірми-виробника на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS (чутливість – 0,92 пг/мл, діапазон вимірювання – 1,56-100 пг/мл, коефіцієнт варіації <10 %).

Вміст ендотеліну-1 в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором Human ET-1 (Endothelin-I) (Elabscience, USA, catalog No: E-EL-H0064, Lot:GY01D4Z49130) відповідно до інструкції фірми-виробника на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS (чутливість – 0,75 пг/мл, діапазон вимірювання – 1,25-80 пг/мл, коефіцієнт варіації <10 %).

Визначення IgM та IgG до CMV, EBV, HSV1, HSV2, HHV6 та 7 проводилось за методикою імуноферментного аналізу на апараті ELISA-аналізатор.

ПЛР до CMV, EBV, HSV1, HSV2, HHV6 та 7 проводилось за методикою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі на апараті Real-Time ПЛР-аналізатор.

Визначення наявності поліморфізму V617F гена JAK2 проводилось за методикою ПЛР. Загальна РНК екстрагувалась із букальних зішкрібів з використанням набору для виділення РНК Genekam Biotechnology AG (Німеччина) згідно інструкції виробника. Для ідентифікації мутації використовували ампліфікацію відповідної ділянки гена методом алель-специфічної ПЛР (паралельно проводили дві реакції ампліфікації – з двома парами алель-специфічних праймерів) у режимі реального часу з використанням комплекту реагентів (БІОКОРП, Україна). Ампліфікацію проводили на приладі CFX98(BioRad, США). Режим ампліфікації: 50°C, 5 хв; 95°C, 10 хв; 5 циклів: 95°C, 5 сек; 58°C, 20 сек; 72°C, 20 сек; 40 циклів: 95°C, 1 сек; 60°C, 1 сек; 72°C, 20 сек. Детекція флуоресцентного сигналу відбувалась за температури 60°C за двома каналами. Зокрема, за каналом FAM виявляли специфічні послідовності JAK2^{V617F}, за каналом Cy5 - внутрішній контроль.

Статистична обробка отриманих результатів була проведена за допомогою програми IBM SPSS Statistic Version 12 (20) із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Визначали середню арифметичну величину (M) та стандартну помилку показників (m). У разі якісних ознак визначали частоту прояву (%) та її стандартну помилку (m %). Перевірку розподілу на відповідність закону Гаусса виконували за допомогою

критерію Шапіро-Вілка. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами при правильному розподілі визначали за допомогою критерію Стьюдента для незалежних величин, для даних, що наведені у відсотках, – точний метод Фішера, а в інших випадках – за допомогою U-критерія Мана–Уїтні. Достовірними вважали значення $P < 0,05$. Для визначення сили та напрямку зв'язку між показниками в досліджуваних групах застосовували кореляційний аналіз (при параметричному розподілі даних – парну кореляцію Пірсона, а при непараметричному розподілі ознак – рангову кореляцію Спірмена). Сила зв'язку визначалась за значенням коефіцієнту кореляції: сильний, або щільний, при коефіцієнті кореляції $r > 0,70$; середній при $0,50 < r < 0,69$; помірний при $0,30 < r < 0,49$; слабкий при $0,20 < r < 0,29$; дуже слабкий при $r < 0,19$.

Для кількісної оцінки подій визначали показник відношення ризиків та його 95 % довірчий інтервал. Оцінку ступеня впливу факторних ознак здійснювали за показником відношення шансів (OR) із довірчим інтервалом 95 %.

Матеріали цього розділу висвітлені в роботах автора [8, 1]

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ПОРУШЕНЬ В СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ, ІНДУКОВАНИХ ГЕРПЕТИЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ У ДІТЕЙ, ОЦІНКА ЇХ ПРОЯВІВ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ФОРМИ Й АКТИВНОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Герпетичні інфекції, спричинені вірусами сімейства Herpesviridae, є одними з найпоширеніших причин системного запалення у дітей, що неминуче впливає на систему гемостазу [98]. Наявні дослідження підтверджують, що ці віруси мають прямий та опосередкований вплив на коагуляційний каскад, індукуючи стан, схильний до тромбоутворення [85]. Ключовим патогенетичним механізмом є ураження ендотелію судин, яке відбувається внаслідок прямої цитопатичної дії вірусу або через імунокомплексні реакції [28]. Пошкодження ендотеліальних клітин призводить до масивної експресії тканинного фактора та фактора Віллебранда, що є критичним кроком у запуску гіперкоагуляції [129].

У дітей із активною формою герпетичних інфекцій спостерігається підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів і зростання концентрації маркерів тромбінемії, таких як Д-димер та розчинні комплекси фібрин-мономеру. Ступінь вираженості цих порушень гемостазу безпосередньо корелює з формою й активністю захворювання [117]. При гострій маніфестації або реактивації хронічної герпетичної інфекції зміни є найбільш значущими, що може проявлятися субклінічними порушеннями гемостазу або, у тяжких випадках, розвитком тромбогеморагічного синдрому [12].

На відміну від гострої фази, у дітей із хронічними рецидивуючими герпетичними інфекціями поза загостренням часто фіксуються ознаки тривалої, компенсованої коагулопатії. Такі зміни включають дисфункцію природних антикоагулянтів (наприклад, зниження рівня протеїну С) та порушення фібринолітичної активності, що підвищує ризик мікротромбозів у віддаленому періоді [70].

Оцінка стану гемостазу в педіатричній практиці при герпетичних інфекціях має бути комплексною, включаючи не лише скринінгові тести, а й визначення функціональної активності тромбоцитів і рівня Д-димеру для своєчасного виявлення прокоагулянтних змін [60]. Саме тому одним з наших завдань було визначити особливості порушень системи гемостазу при герпетичних інфекціях та оцінити їх прояви залежно від форми та активності захворювання.

3.1 Вміст окремих маркерів активності запального процесу залежно від типу порушень гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією, їх тяжкості й етіологічного чинника у дітей

Проведеним дослідженням встановлено наявність вірогідної різниці між показниками маркерів запального процесу та типами порушення гемостазу індукованих герпетичною інфекцією у дітей. Так, показники рівнів СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 були на 88,07 %, 16,24 % та 64,95 % вищими у дітей із тромбоцитозом та васкулітами, аніж у хворих із тромбоцитопенією. Також варто відзначити вірогідно вищі їх значення у дітей із васкулітами в межах 19,68–59,06 % порівняно з іншими типами порушень гемостазу у дітей із герпетичною інфекцією (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Рівні маркерів активності запального процесу у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від їх типу (M±m)

Тип порушення гемостазу	СРП, мг/дл	ІЛ-1, пг/мл	ІЛ-6, пг/мл
Тромбоцитопенія, n=41	7,46±0,87*	15,94±0,62*	5,05±0,48*
Тромбоцитоз, n=30	14,03±1,82**	19,30±0,87**	8,33±0,91**
Васкуліт, n=29	20,39±1,03**; ***	24,06±1,06**; ***	13,25±1,08**; ***
Контрольна група	3,44±0,10	13,9±0,17	2,24±0,17

Примітка. * $p \leq 0,001$ – різниця вірогідна щодо показників здорових дітей;
 ** $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників дітей із герпетичною інфекцією та тромбоцитопенією; *** $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників дітей із герпетичною інфекцією та тромбоцитозом.

У процесі оцінювання показників СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 у дітей із герпетичною інфекцією та тромбоцитопенією нами було встановлено, що їх значення у пацієнтів із тяжким перебігом різнились на 54,94 %, 21,78 % та 56,05 % відповідно, у порівнянні із тими, хто мав легку тромбоцитопенію (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Рівні маркерів активності запального процесу у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від тяжкості тромбоцитопенії (M±m)

Тяжкість тромбоцитопенії	СРП, мг/дл	ІЛ-1, пг/мл	ІЛ-6, пг/мл
Легкий, n=6	4,56±0,30	14,90±0,30	4,03±0,26
Середній, n=20	8,01±0,73*	16,72±0,83	5,77±0,61
Тяжкий, n=15	10,12±1,06*	19,05±1,01*	9,17±1,02*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників дітей із легким перебігом тромбоцитопенії.

Нами встановлено наявність позитивного взаємозв'язку середньої сили між маркерами активності запального процесу й тяжкістю тромбоцитопенії, особливо вираженого за тяжкого перебігу (для СРП $r_{xy}=0,572$; $p=0,002$, для ІЛ-1 $r_{xy}=0,481$; $p=0,04$ та для ІЛ-6 $r_{xy}=0,503$; $p=0,01$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Взаємозв'язок маркерів активності запального процесу й тяжкості
тромбоцитопенії у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими
герпетичною інфекцією**

Тяжкість тромбоцитопенії	СРП	ІЛ-1	ІЛ-6
Легкий, n=6	$r_{xy}=0,108$ $p=0,002$	$r_{xy}=0,201$ $p=0,08$	$r_{xy}=0,501$ $p=0,06$
Середній, n=20	$r_{xy}=0,303$ $p=0,003$	$r_{xy}=0,417$ $p=0,001$	$r_{xy}=0,386$ $p=0,02$
Тяжкий, n=15	$r_{xy}=0,572$ $p=0,002$	$r_{xy}=0,481$ $p=0,04$	$r_{xy}=0,503$ $p=0,01$

Встановлено, що значення СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 різнились залежно від тяжкості тромбоцитозу у дітей із герпетичними інфекціями. Так, при середньотяжкому та тяжкому варіанті тромбоцитозу значення прозапальних маркерів у них були вищими, порівняно з дітьми, що мали легкий тромбоцитоз на 42,02 % та 51,69 % для СРП, на 26,53 % та 42,52 % для ІЛ-1, а також на 45,36 % та 65,60 % для ІЛ-6 (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Рівні маркерів активності запального процесу у дітей із порушеннями
гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від тяжкості
тромбоцитозу (M±m)**

Тяжкість тромбоцитозу	СРП, мг/дл	ІЛ-1, пг/мл	ІЛ-6, пг/мл
Легкий, n=3	9,28± 0,75	12,68±0,95	4,42±0,75
Середній, n=26	13,18± 1,03*	17,26±1,07*	8,09±0,93*
Тяжкий, n=1	19,21±1,56*	22,06±1,17*	12,85±1,06*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників дітей із герпетичною інфекцією та тромбоцитозом легкого ступеня тяжкості.

Проаналізовано взаємозв'язок між маркерами активності запального процесу та ступенем тяжкості тромбоцитозу та визначено, що сила зв'язку більша у пацієнтів із вищими рівнями ІЛ-6 та тяжким перебігом ($r_{xy}=0,476$; $p=0,003$), а також у пацієнтів із вищими значеннями ІЛ-1 та тромбоцитозом середньої тяжкості ($r_{xy}=0,417$; $p=0,004$) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Взаємозв'язок маркерів активності запального процесу та тяжкості тромбоцитозу у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією

Тяжкість тромбоцитозу	СРП	ІЛ-1	ІЛ-6
Легкий, n=3	$r_{xy}=0,158$ $p=0,01$	$r_{xy}=0,262$ $p=0,03$	$r_{xy}=0,135$ $p=0,002$
Середній, n=26	$r_{xy}=0,343$ $p=0,01$	$r_{xy}=0,417$ $p=0,004$	$r_{xy}=0,329$ $p=0,02$
Тяжкий, n=1	$r_{xy}=0,184$ $p=0,003$	$r_{xy}=0,391$ $p=0,001$	$r_{xy}=0,476$ $p=0,003$

Проведеним аналізом встановлено, що у пацієнтів із тяжкими васкулітами та васкулітами середнього ступеня тяжкості рівні СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 були вірогідно вищими, в межах 20,48–57,56 %, аніж у дітей із легкими васкулітами (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Рівні маркерів активності запального процесу у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від тяжкості васкуліту (M±m)

Тяжкість васкуліту	СРП, мг/дл	ІЛ-1, пг/мл	ІЛ-6, пг/мл
Легкий, n=6	14,85±0,97	19,07±0,99	8,08±1,10
Середній, n=16	21,08±1,01*	23,98±1,02*	13,52±1,09*
Тяжкий, n=7	25,69±1,11*	28,72±1,13*	19,04±1,17*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників дітей із герпетичною інфекцією та васкулітами легкого ступеня тяжкості.

Встановлено наявність позитивного взаємозв'язку слабкої та середньої сили між рівнями маркерів активності запального процесу та ступенями важкості васопатій: чим вищі значення СРП, ІЛ1 та ІЛ6, тим важчий перебіг васкуліту з вірогідністю $p=0,04-0,001$ (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Взаємозв'язок маркерів активності запального процесу та тяжкості васкуліту у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією

Тяжкість васкуліту	СРП	ІЛ-1	ІЛ-6
Легкий, n=6	$r_{xy}=0,134; p=0,02$	$r_{xy}=0,270; p=0,001$	$r_{xy}=0,321; p=0,03$
Середній, n=16	$r_{xy}=0,283; p=0,02$	$r_{xy}=0,415; p=0,004$	$r_{xy}=0,168; p=0,01$
Тяжкий, n=7	$r_{xy}=0,342; p=0,03$	$r_{xy}=0,497; p=0,04$	$r_{xy}=0,556; p=0,01$

У результаті аналізу зміни окремих показників запального процесу у дітей із герпетичною інфекцією з різними інфекційними агентами визначено, що найвищі показники СРП та інтерлейкінів відзначались у пацієнтів із виявленими HHV6 вірогідно на 31,64–49,14% вищими порівняно з іншими інфекційними агентами (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Рівні маркерів активності запального процесу у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від етіологічного чинника (M±m)

Вид інфекційного агента	СРП, мг/дл	ІЛ-1, пг/мл	ІЛ-6, пг/мл
HSV 1 та 2, n=39	7,06±0,81	14,39±1,01	5,82±0,99
CMV, n=24	8,04±0,34	15,44±1,10	4,93±1,01
EBV, n=25	7,92±0,96	16,08±1,05	5,10±0,87
HHV6, n=8	13,88±1,46*	21,05±1,19*	11,04±1,01*
HHV7, n=5	8,46±1,03	15,87±1,54	5,69±0,92

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників інших видів інфекційних агентів.

3.2 Оцінка змін показників гемостазу та їх зв'язок із маркерами активності запального процесу у дітей із герпетичною інфекцією

Порівнюючи показники гемостазу осіб основної групи та групи здорових дітей визначено вірогідну різницю в показниках АЧТЧ, ПТЧ, фібриногену та Д-димеру в межах 17,31–86,14 % (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Рівень окремих показників системи гемостазу у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією ($M \pm m$)

Показники системи гемостазу	Основна група	Контрольна група
АЧТЧ, с	200,50±11,02*	24,33±0,30
ПТЧ, с	13,82±0,18*	11,78±0,26
Фібриноген, г/л	6,01±0,18*	3,50±0,08
Д-димер	2,67±1,01*	0,37±0,01

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників здорових дітей.

У результаті проведеного аналізу показників системи гемостазу у пацієнтів із різними типами його порушення, нами встановлено, що вірогідно нижчі показники мали діти із герпетичною інфекцією та тромбоцитозом, порівняно з тими, які мали тромбоцитопенії та васкуліти в межах 4,14–84,90 % (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Рівень окремих показників системи гемостазу у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від типу порушення (M±m)

Показники системи гемостазу	Тип порушення гемостазу		
	Тромбоцитопенія, n=41	Тромбоцитоз, n=30	Васкуліт, n=29
АЧТЧ, с	247,11±17,96	116,81±15,06*	214,82±11,15
ПТЧ, с	13,54±0,36	14,10±0,22	13,95±0,21
Фібриноген, г/л	6,77±0,29	4,65±0,25*	6,24±0,18
Д-димер	3,90±0,29	1,65±0,45*	2,79±0,52

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників інших типів порушення гемостазу.

Встановлено, що у дітей із тромбоцитопенією, індукованою герпетичною інфекцією, показники системи гемостазу вірогідно різняться залежно від ступеня тяжкості тромбоцитопенії. Так, при тяжкому перебігу значення АЧТЧ, ПТЧ, фібриногену та Д-димеру були на 26,62 %, 17,81 %, 19,19 % та 40,92 % вищими, ніж при легкій тромбоцитопенії (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Рівень окремих показників системи гемостазу у дітей із порушеннями гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією, залежно від тяжкості тромбоцитопенії (M±m)

Показники системи гемостазу	Тяжкість тромбоцитопенії		
	Легкий n=6	Середній n=20	Тяжкий n=15
АЧТЧ, с	221,65±14,71	249,09±16,11	280,65±13,09*
ПТЧ, с	12,07±0,29	13,57±0,32*	14,22±0,30*
Фібриноген, г/л	5,99±0,23	6,80±0,25	7,14±0,18*
Д-димер	3,03±0,19	3,95±0,22*	4,27±0,21*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників осіб із тромбоцитопенією легкого ступеня.

Встановлено вірогідну різницю в деяких показниках системи гемостазу при легкому та важкому тромбоцитозі, індукованому герпетичною інфекцією, в межах 8,34–56,47 % (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Рівень окремих показників системи гемостазу у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від тяжкості тромбоцитозу ($M \pm m$)

Показники системи гемостазу	Тяжкість тромбоцитозу		
	Легкий n=3	Середній n=26	Тяжкий n=1
АЧТЧ, с	99,47±13,71	117,03±11,52	153,09±12,22*
ПТЧ, с	13,91±0,21	14,25±0,25	15,07±0,23*
Фібриноген, г/л	4,38±0,24	4,58±0,22	6,14±0,26*
Д-димер	1,48±0,45	1,73±0,41	3,40±0,38*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників осіб із тромбоцитозом легкого ступеня.

Під час аналізу окремих показників системи гемостазу у пацієнтів із васкулітами, індукованими герпетичними інфекціями, виявлено, що їх значення на 22,95–55,35 % вищі у пацієнтів із тяжким ступенем, аніж у тих, хто мав легкий перебіг (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Рівень окремих показників системи гемостазу у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від тяжкості васкуліту (M±m)

Показники системи гемостазу	Тяжкість васкуліту		
	Легкий n=6	Середній n=16	Тяжкий n=7
АЧТЧ, с	187,21±11,04	213,76±13,87	242,10±14,72*
ПТЧ, с	12,29±0,27	13,80±0,23	15,11±0,32*
Фібриноген, г/л	5,98±0,24	6,02±0,20	8,23±0,45*
Д-димер	2,67±0,71	2,80±0,48	5,82±0,34*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників осіб із васкулітом легкого ступеня.

Встановлено, що рівні показників гемостазу різнились залежно від рівня СРП: АЧТЧ та Д-димер були на 36,16 % та 66,67 % вищими за значення СРП на рівні IV квартилю, ніж на рівні I квартилю, а значення ПТЧ та фібриногену – на 17,94 % та 51,28 % відповідно (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Рівень окремих показників системи гемостазу у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від показників СРБ у сироватці крові ($M \pm m$)

Показники системи гемостазу	Рівень СРБ, мг/дл			
	I квантиль (менше 4)	II квантиль (4,01–6,00)	III квантиль (6,01–15,75)	IV квантиль (більше 15,76)
АЧТЧ, с	186,02±12,46 *	201,19± 2,53	230,41±11,72	253,29±12,42
ПТЧ, с	12,93±0,18*	13,75±0,19*	14,02±0,21*	15,25±0,22
Фібриноген, г/л	5,48±0,31*	6,19±0,28*	7,24±0,20*	8,29±0,19
Д-димер	2,34±0,83*	2,58±0,98	3,41±1,03	7,02±1,12

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників рівня СРП IV квантилю.

Також значення показників системи гемостазу різнилися залежно від рівня прозапальних цитокінів, а саме ІЛ-1 та ІЛ-6. Так, визначено, що значення АЧТЧ, ПТЧ, фібриногену та Д-димеру були на 27,13 %, 37,87 %, 64,91 % та 70,40 % вищими у дітей, які мали вміст ІЛ-1 на рівні IV квантилю, на відміну від тих, в яких ІЛ-1 був на рівні I квантилю (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Рівень окремих показників системи гемостазу у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від показників ІЛ-1 у сироватці крові (M±m)

Показники системи гемостазу	Рівень ІЛ-1, пг/мл			
	I кuartиль (менше 10,32)	II кuartиль (10,33–19,56)	III кuartиль (19,57–29,99)	IV кuartиль (більше 30,00)
АЧТЧ, с	193,58±10,25*	206,13±11,46	215,93±12,17	246,09±13,39
ПТЧ, с	12,24±0,18*	13,56±0,19*	15,03±0,21*	16,97±0,22
Фібриноген, г/л	4,93±0,19*	5,75 0,21*	6,39±0,18*	8,13±0,21
Д-димер	1,93±0,93*	3,24±1,02	4,06±0,95	6,52±1,03

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників рівня ІЛ-1 IV кuartилю.

Стосовно змін значень показників системи гемостазу залежно від рівня ІЛ-6, встановлено, що при рівні ІЛ-6 в межах IV кuartилю їх значення були на 24,13–76,98 % вищими, ніж у пацієнтів із вмістом ІЛ-6 на рівні I кuartилю (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

Рівень окремих показників системи гемостазу у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від показників ІЛ-6 у сироватці крові (M±m)

Показники системи гемостазу	Рівень ІЛ-6, пг/мл			
	I кuartиль (менше 3,85)	II кuartиль (3,86–11,52)	III кuartиль (11,53–20,49)	IV кuartиль (більше 20,50)
АЧТЧ, с	186,21±11,05*	201,35±12,36	209,88±11,17	245,43±12,21
ПТЧ, с	11,93±0,20*	13,56±0,19*	14,98±0,24*	16,03±0,18
Фібриноген, г/л	4,56±0,21*	6,02±0,18*	6,98±0,17*	7,93±0,22
Д-димер	1,86±0,85*	2,53±0,96*	6,23±0,97	8,08±1,01

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників рівня ІЛ-6 ІV кuartилію.

Встановлено вірогідний ($p \leq 0,05$) слабкий ($r_{xy}=0,155-0,261$) та середньої сили ($r_{xy}=0,326-0,483$) взаємозв'язок між маркерами активності запального процесу та окремими показниками системи гемостазу (табл. 3.17).

Таблиця 3.17

Взаємозв'язок маркерів активності запального процесу та окремих показників системи гемостазу у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією

Показники системи гемостазу	СРП	ІЛ-1	ІЛ-6
АЧТЧ, с	$r_{xy}=0,163$ $p=0,012$	$r_{xy}=0,349$ $p=0,003$	$r_{xy}=0,155$ $p=0,026$
ПТЧ, с	$r_{xy}=0,410$ $p=0,023$	$r_{xy}=0,224$ $p=0,025$	$r_{xy}=0,174$ $p=0,017$
Фібриноген, г/л	$r_{xy}=0,392$ $p=0,001$	$r_{xy}=0,483$ $p=0,002$	$r_{xy}=0,326$ $p=0,019$
Д-димер	$r_{xy}=0,261$ $p=0,037$	$r_{xy}=0,437$ $p=0,028$	$r_{xy}=0,218$ $p=0,012$

3.3. Аналіз рівня ендотеліну-1 у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією та його зв'язок із показниками активності запального процесу

У процесі аналізу показників ендотеліну-1, нами відзначено вірогідну різницю у 78,65 % між показниками дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, та здоровими дітьми (табл. 3.18).

Таблиця 3.18

**Рівень ендотеліну-1 у дітей із порушеннями в системі гемостазу,
індукованими герпетичною інфекцією (M±m)**

Рівень	Основна група	Контрольна група
Ендотелін-1	10,54±0,75*	2,25±0,13

Примітка. * $p \leq 0,001$ – різниця вірогідна щодо показників здорових дітей.

Також відзначено, що рівні ендотеліну-1 вірогідно вищі на 27,61 % та 39,46 % відповідно у пацієнтів із васкулітами порівняно з тими, хто мав тромбоцитопенію та тромбоцитоз (табл. 3.19).

Таблиця 3.19

**Рівень ендотеліну-1 залежно від типу порушень гемостазу у дітей,
індукованих герпетичною інфекцією (M±m)**

Рівень	Тип порушення гемостазу		
	Тромбоцитопенія, n=41	Тромбоцитоз, n 30	Васкуліт, n=29
Ендотелін-1, пг/мл	11,30±0,55	9,45±0,39	15,61±0,67*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників пацієнтів із іншими типами порушення гемостазу.

Встановлено наявність різниці у 46,45 % між рівнями ендотеліну-1 у обстежених дітей із тромбоцитопенією легкого та тяжкого ступеня (табл. 3.20).

Таблиця 3.20

**Рівень ендотеліну-1 залежно від тяжкості тромбоцитопенії у дітей із
порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією (M±m)**

Рівень	Тяжкість тромбоцитопенії		
	Легкий n=6	Середній n=20	Тяжкий n=15
Ендотелін-1, пг/мл	9,30±0,51	11,24±0,54	13,62±0,68*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників легкого ступеня.

Визначено, що обстежені діти із тромбоцитозом тяжкого ступеня мали вірогідно вищі на 36,07 % значення ендотеліну-1, аніж діти з легким його ступенем (табл. 3.21).

Таблиця 3.21

**Рівень ендотеліну-1 у дітей із порушеннями в системі гемостазу,
індукованими герпетичною інфекцією, залежно від
тяжкості тромбоцитозу (M±m)**

Рівень	Тяжкість тромбоцитозу		
	Легкий n=3	Середній n=26	Тяжкий n=1
Ендотелін-1, пг/мл	8,15±0,39	9,68±0,48	11,09±0,55*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників легкого ступеня.

Також необхідно відзначити, що у пацієнтів із васкулітами тяжкого ступеня рівні ендотеліну-1 були на 22,18 % вищими, порівняно із дітьми, які мали легкий варіант васкуліту (табл. 3.22).

Таблиця 3.22

**Рівень ендотеліну-1 у дітей із порушеннями в системі гемостазу,
індукованими герпетичною інфекцією, залежно від тяжкості васкуліту
(M±m)**

Рівень	Тяжкість васкуліту		
	Легкий n=6	Середній n=16	Тяжкий n=7
Ендотелін-1, пг/мл	13,93±0,64	15,80±0,70	17,02±0,66*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників легкого ступеня.

Встановлено вірогідний ($p=0,001-0,028$) позитивний взаємозв'язок середньої сили між тяжкістю васкуліту та значеннями ендотеліну-1. Також необхідно відзначити наявність позитивного зв'язку середньої сили між тяжким тромбоцитозом та рівнем ендотеліну ($r_{xy}=0,384$; $p=0,008$), а також позитивний зв'язок слабкої сили між рівнем ендотеліну-1 та тяжкою тромбоцитопенією ($r_{xy}=0,206$; $p=0,039$) (табл. 3.23).

Таблиця 3.23

Взаємозв'язок між рівнем ендотеліну-1 та тяжкістю порушень гемостазу у дітей, індукованих герпетичною інфекцією

Рівень	Ступінь тяжкості порушення гемостазу		
	Легкий	Середній	Тяжкий
Тромбоцитопенія			
Ендотелін-1	$r_{xy}=0,195$ $p=0,057$	$r_{xy}=0,317$ $p=0,043$	$r_{xy}=0,206$ $p=0,039$
Тромбоцитоз			
Ендотелін-1	$r_{xy}=0,128$ $p=0,062$	$r_{xy}=0,273$ $p=0,051$	$r_{xy}=0,384$ $p=0,008$
Васкуліт			
Ендотелін-1	$r_{xy}=0,425$ $p=0,013$	$r_{xy}=0,514$ $p=0,028$	$r_{xy}=0,536$ $p=0,001$

При аналізі показників рівня ендотеліну-1 у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією із різними видами інфекційних агентів, встановлено, що діти, у яких виявлено HSV 1 та 2, мали вірогідно вищі його рівні в межах 40,81–64,40 %, порівняно з іншими агентами. Варто зазначити, що в дітей із виявленими HHV6 та HHV7 значення ендотеліну-1 були нижчими на 26,99–58,79 %, порівняно з іншими інфекційними агентами (табл. 3.24).

Таблиця 3.24

**Рівень ендотеліну-1 у дітей із порушеннями в системі гемостазу,
індукованими герпетичною інфекцією, залежно від
етиологічного чинника (M±m)**

Вид інфекційного агента	Рівень ендотеліну-1
HSV 1 та 2, n=39	16,94±0,72*; **
CMV, n=24	11,26±0,68*
EBV, n=25	12,03±0,79*
HHV6, n=8	6,03±0,72
HHV7, n=5	6,98±0,85

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників дітей із виявленим HHV6 та HHV7; ** $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо усіх інших показників.

Результати аналізу засвідчили, що вірогідно нижчі, в межах 18,84–72,51%, рівні окремих показників системи гемостазу відзначались у пацієнтів, які мали рівні ендотеліну-1 менше 5,50, порівняно з показниками дітей, з рівнем ендотеліну-1 у межах вищих кватилів (табл. 3.25).

Таблиця 3.25

**Рівень окремих показників системи гемостазу залежно від показників
ендотеліну-1 у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими
герпетичною інфекцією (M±m)**

Показники системи гемостазу	Рівень ендотеліну-1, пг/мл			
	I кватиль (менше 5,50)	II кватиль (5,51–11,87)	III кватиль (11,88–18,03)	IV кватиль (більше 18,04)
АЧТЧ, с	181,95±10,53	202,06±11,67	223,17±12,70	244,28±13,06*
ПТЧ, с	11,50±0,18	14,62±0,21*	15,79±0,19*	17,83±0,22*
Фібриноген, г/л	4,91±0,17	6,05±0,23*	7,14±0,18*	9,26±0,24*
Д-димер	2,37±0,93	4,41±1,05	6,58±1,06*	8,62±0,94*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників I кватилю.

Встановлено наявність позитивного взаємозв'язку середньої сили між значеннями фібриногену ($r_{xy}=0,406$; $p=0,003$) та Д-димеру ($r_{xy}=0,398$; $p=0,011$) з рівнями ендотеліну-1 у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією (табл. 3.26).

Таблиця 3.26

Взаємозв'язок між рівнем ендотеліну-1 та показниками системи гемостазу у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією

Показники системи гемостазу	Рівень ендотеліну-1	
	r_{xy}	p
АЧТЧ, с	0,391	0,062
ПТЧ, с	0,395	0,076
Фібриноген, г/л	0,406	0,003
Д-димер	0,398	0,011

Визначено, що рівні показників активності запального процесу також різнились залежно від рівнів ендотеліну-1. Так, визначено, що вміст ІЛ-1 та ІЛ-6 на 37,58–65,48 % та 52,06–71,92 % відповідно вищий у пацієнтів із вмістом ендотеліну-1 більше 18,04, ніж у тих, у кого він був менше 5,50. Значення СРП були на 59,19 % вищими у дітей із показником ендотеліну-1 на рівні ІV квартиля, порівняно з показниками пацієнтів, які мали його на рівні I квартилю (табл. 3.27).

Таблиця 3.27

Рівень показників активності запального процесу залежно від показників ендотеліну-1 у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією ($M \pm m$)

Показники системи гемостазу	Рівень ендотеліну-1, пг/мл			
	I квартиль (менше 5,50)	II квартиль (5,5–11,87)	III квартиль (11,88–18,03)	IV квартиль (більше 18,04)
СРП, мг/дл	5,73±0,91	8,84±1,01	11,93±0,99*	14,04±1,02*
ІЛ-1, пг/мл	10,15±1,12	16,26±1,03*	21,39±1,14*	29,40±1,05*
ІЛ-6, пг/мл	5,57±0,98	11,62±1,05*	16,75±0,99*	19,84±1,09*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників I квартилю.

Також виявлено позитивний взаємозв'язок середньої сили між окремими показниками активності запального процесу та рівнем ендотеліну-1: для СРП $r_{xy}=0,306$, для ІЛ-1 $r_{xy}=0,412$, для ІЛ-6 $r_{xy}=0,371$ ($p=0,002-0,028$) (табл. 3.28).

Таблиця 3.28

Взаємозв'язок між рівнем ендотеліну-1 та показниками активності запального процесу у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією

Показники активності запального процесу	Рівень ендотеліну-1	
	r_{xy}	p
СРП	0,306	0,002
ІЛ-1	0,412	0,028
ІЛ-6	0,371	0,017

3.4. Аналіз тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, та їх зв'язок із показниками активності запального процесу

При порівнянні тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, та у здорових дітей встановлено, що вони вірогідно різняться в межах 48,88–78,13 % (табл. 3.29).

Таблиця 3.29

Показники тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією ($M \pm m$)

Тромбоцитарні індекси	Основна група	Контрольна група
MPV, fl	4,58±1,04*	8,96±1,01
PCT, %	0,96±0,11*	0,21±0,10
PDW, %	7,03±1,89*	16,84±2,57
P-LCR, %	40,28±2,84*	23,57±3,08

Примітка. * $p \leq 0,001$ – різниця вірогідна щодо показників здорових дітей.

У процесі аналізу зміни тромбоцитарних індексів залежно від типів порушення гемостазу у дітей із герпетичною інфекцією нами встановлено вірогідну різницю у деяких із них. Так, MPV був на 35,11 % та 70,22 % вищим у пацієнтів із тромбозами, ніж у дітей із тромбоцитопенією та васкулітами. Також визначено, що його значення були нижчими на 54,11 % та 70,22 %, порівняно з показниками у дітей, які мали тромбоцитопенію та тромбоцитоз.

Необхідно відзначити, що показник PCT був на 47,96 % нижчим у дітей із тромбоцитопенією, а P-LCR – на 74,71 % у дітей із тромбоцитозом. Стосовно показника PDW, то він був на 74,67–76,54 % вищим у пацієнтів із тромбозами, ніж в інших групах (табл. 3.30).

Таблиця 3.30

Показники тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від типу порушення гемостазу (M±m)

Тромбоцитарні індекси	Тип порушення гемостазу		
	Тромбоцитопенія, n=41	Тромбоцитоз, n=30	Васкуліт, n=29
MPV, fl	6,82±0,84	10,51±1,07*	3,13±0,87**
PCT, %	0,51±0,12*	0,98±0,10	0,97±0,11
PDW, %	6,49±1,97	27,67±2,07*	7,01±1,73
P-LCR, %	38,01±2,96	9,61±2,39*	37,24±2,98

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників пацієнтів з іншими типами порушень гемостазу; ** $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників пацієнтів із тромбоцитопенією та тромбоцитозом.

Аналіз тромбоцитарних індексів залежно від тяжкості тромбоцитопенії показав вірогідно нижчі значення MPV та PDW у пацієнтів із тяжкою тромбоцитопенією на 48,84–65,20 % порівняно з іншими ступенями тяжкості. PCT та P-LCR були вірогідно вищими також у пацієнтів із тяжкими

тромбоцитопеніями на 17,10–66,67 % порівняно з легкими та середньотяжкими (табл. 3.31).

Таблиця 3.31

Показники тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від тяжкості тромбоцитопенії (M±m)

Тромбоцитарні індекси	Тяжкість тромбоцитопенії		
	Легкий n=6	Середній n=20	Тяжкий n=15
MPV, fl	7,13±0,94	6,32±0,93	3,13±0,99*
PCT, %	0,24±0,11	0,51±0,11	0,72±0,11*
PDW, %	8,88±1,45	6,04±1,94	3,09±1,31*
P-LCR, %	29,52±2,84	35,61±2,99	42,38±3,01*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників пацієнтів із легким перебігом тромбоцитопенії.

Проведена оцінка тромбоцитарних індексів у дітей із герпетичною інфекцією залежно від ступенів тяжкості тромбоцитозу показала вірогідно вищі, в межах 29,02–40,52 %, показники MPV, PCT та PDW у дітей із тяжким варіантом тромбоцитозу, порівняно з його легкою формою. Також варто відзначити, що показник P-LCR був на 78,12 % нижчим у дітей із тяжким тромбоцитозом (табл. 3.32).

Таблиця 3.32

Показники тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від тяжкості тромбоцитозу (M±m)

Тромбоцитарні індекси	Тяжкість тромбоцитозу		
	Легкий n=3	Середній n=26	Тяжкий n=1
MPV, fl	8,06±1,03	10,34±1,05	13,55±1,06*
PCT, %	0,82±0,11	0,97±0,11	1,35±0,12*
PDW, %	21,33±1,87	25,08±2,01	30,05±2,02*
P-LCR, %	14,26±2,49	9,57±2,80	3,12±2,61*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників пацієнтів із легким тромбоцитозом.

Необхідно відзначити, що при порівнянні тромбоцитарних індексів залежно від тяжкості васкуліту у дітей із герпетичною інфекцією встановлено, що такі індекси як MPV та PDW були на 65,55 % та 55,96 % вірогідно нижчі у пацієнтів із тяжким перебігом. Що стосується таких індексів, як PCT та P-LCR, вони були на 37,19 % та 26,82 % відповідно вищими у дітей із тяжкими васкулітами (табл. 3.33).

Таблиця 3.33

Показники тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від тяжкості васкуліту (M±m)

Тромбоцитарні індекси	Тяжкість васкуліту		
	Легкий n=6	Середній n=16	Тяжкий n=7
MPV, fl	5,98±0,95	3,15±0,91	2,06±0,83*
PCT, %	0,76±0,10	0,98±0,12	1,21±0,11*
PDW, %	13,26±1,63	7,09±1,92	5,84±1,85*
P-LCR, %	33,04±2,91	36,71±3,06	45,15±2,79*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників пацієнтів із легкими васкулітами.

Проведений аналіз показників тромбоцитарних індексів залежно від рівнів СРП встановив, що у пацієнтів із рівнем СРП в межах III-IV квартилю значення MPV та PDW були на 68,26 % та 72,77 % меншими, порівняно із тими, хто мав СРП в межах I та II квартилю. P-LCR був на 32,12 % вищим у дітей із рівнем СРП в межах III-IV квартилю, аніж у дітей з його рівнем у межах I квартилю (табл. 3.34).

Таблиця 3.34

Показники тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від рівню СРБ у сироватці крові ($M \pm m$)

Тромбоцитарні індекси	Рівень СРБ, мг/дл			
	I квартиль (менше 4)	II квартиль (4,01–6,00)	III квартиль (6,01–15,75)	IV квартиль (більше 15,76)
MPV, fl	7,91±1,02	5,35±1,04	3,12±0,98*	2,51±1,01*
PCT, %	0,53±0,10	0,67±0,12	0,91±0,11	1,10±0,11*
PDW, %	11,09±1,70	8,02±1,88	4,21±1,53*	3,02±1,67*
P-LCR, %	33,32±2,17	38,92±2,62	45,02±3,09*	49,09±2,08 *

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників I квартилю.

Залежно від значення ІЛ-1 різнились і показники тромбоцитарних індексів, а саме: при значеннях ІЛ-1 на рівні I квартилю MPV та PDW були на 80,68 % та 71,72 % вищими, ніж у IV квартилі; а значення PCT та P-LCR були вірогідно нижчими у пацієнтів з ІЛ-1 у I квартилі на 44,14 % та 29,64 % відповідно, порівняно з тими, хто мав його рівень у межах IV квартилю (табл. 3.35).

Таблиця 3.35

Показники тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від рівнів ІЛ-1 у сироватці крові (M±m)

Тромбоцитарні індекси	Рівень ІЛ-1, пг/мл			
	I квантиль (менше 10,32)	II квантиль (10,33–19,56)	III квантиль (19,57–29,99)	IV квантиль (більше 30,00)
MPV, fl	10,51±0,99	8,94±,02	5,22±1,01*	2,03±0,98*
PCT, %	0,62±0,10	0,85±0,12	1,05±0,10*	1,11±0,11*
PDW, %	10,15±1,64	8,92±2,06	3,19±1,94*	2,87±1,70*
P-LCR, %	36,09±2,09	39,56±3,01	47,03±2,78*	51,29±2,41*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників I квантилю.

Визначено різницю у тромбоцитарних індексах у пацієнтів із вищими та нижчими значеннями ІЛ-6: на 69,09 % для MPV, на 45,63 % для PCT, на 70,47 % для PDW, на 39,61 % для P-LCR (табл. 3.36).

Таблиця 3.36

Показники тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від рівнів ІЛ-6 у сироватці крові (M±m)

Тромбоцитарні індекси	Рівень ІЛ-6, пг/мл			
	I квантиль (менше 3,85)	II квантиль (3,86–11,52)	III квантиль (11,53–20,49)	IV квантиль (більше 20,50)
MPV, fl	6,99±1,01	4,92±1,08	3,87±1,01	2,16±1,02*
PCT, %	0,56±0,11	0,75±0,12	0,93±0,11	1,03±0,10*
PDW, %	12,09±1,67	7,82±1,93	4,57±1,80*	3,57±1,48*
P-LCR, %	32,05±2,73	39,89±3,01	44,71±2,89*	53,07±2,91*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників I квантилю.

Визначено наявність негативного взаємозв'язку середньої сили між значеннями маркерів активності запального процесу та рівнем MPV. Також відзначено наявність позитивного та негативного середнього взаємозв'язку між рівнем ІЛ-1 та PCT і PDW відповідно. Також наявний позитивний зв'язок середньої сили між рівнем СРП та ІЛ-1 та P-LCR (табл. 3.37).

Таблиця 3.37

**Взаємозв'язок маркерів активності запального процесу та
тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями в системі гемостазу,
індукованими герпетичною інфекцією**

Тромбоцитарні індекси	СРП	ІЛ-1	ІЛ-6
MPV, fl	$r_{xy}=-0,501$ $p=0,003$	$r_{xy}=-0,284$ $p=0,02$	$r_{xy}=-0,308$ $p=0,014$
PCT, %	$r_{xy}=0,205$ $p=0,053$	$r_{xy}=0,371$ $p=0,012$	$r_{xy}=0,620$ $p=0,084$
PDW, %	$r_{xy}=-0,765$ $p=0,204$	$r_{xy}=-0,472$ $p=0,003$	$r_{xy}=-0,381$ $p=0,247$
P-LCR, %	$r_{xy}=0,381$ $p=0,041$	$r_{xy}=0,297$ $p=0,017$	$r_{xy}=0,411$ $p=0,731$

При порівнянні тромбоцитарних індексів залежно від рівня ендотеліну-1 визначено, що вони вірогідно різнились у дітей зі значеннями на рівні I та IV квартилю: на 66,99 % для MPV, на 52,68 % для PCT, на 65,01 % для PDW та на 35,13 % для P-LCR (табл. 3.38).

Таблиця 3.38

Рівень тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від показників ендотеліну-1 у сироватці крові (M±m)

Показники системи гемостазу	Рівень ендотеліну-1, пг/мл			
	I кuartиль (менше 5,50)	II кuartиль (5,51–11,87)	III кuartиль (11,88–18,03)	IV кuartиль (більше 18,04)
MPV, fl	10,09±0,98	6,88±1,01	4,47±1,02*	3,33±0,99*
PCT, %	0,53±0,11	0,71±0,12	0,98±0,10*	1,12±0,10*
PDW, %	11,52±1,58	7,83±1,79	5,02±1,37*	4,03±1,62*
P-LCR, %	32,07±2,66	39,04±3,03	44,18±2,90*	49,44±2,88*

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо показників I кuartілю.

Встановлений позитивний взаємозв'язок між рівнем ендотеліну-1 та показниками PCT та P-LCR ($r_{xy}=0,186$ ($p=0,021$) та $r_{xy}=0,266$ ($p=0,017$)), а також негативний взаємозв'язок між рівнем ендотеліну-1 та MPV і PDW ($r_{xy}=-0,206$ ($p=0,034$) та $r_{xy}=-0,109$ ($p=0,012$)) (табл. 3.39).

Таблиця 3.39

Взаємозв'язок між рівнем ендотеліну-1 та тромбоцитарними індексами у дітей із герпетичною інфекцією

Тромбоцитарні індекси	Рівень ендотеліну-1	
	r_{xy}	p
MPV, fl	-0,206	0,034
PCT, %	0,186	0,021
PDW, %	-0,109	0,012
P-LCR, %	0,266	0,017

Резюме

Встановлено, що у дітей показники маркерів запального процесу різнилися за типами порушень гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією.

Так значення СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 були вищими у пацієнтів із тромбоцитозом та васкулітами, порівняно із тими, які мали тромбоцитопенію: в 1,88–2,73 раза для СРП, в 1,21–1,51 раза для ІЛ-1 та в 1,65–2,62 раза для ІЛ-6. Аналіз показників СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 залежно від ступенів тяжкості порушень гемостазу показав вірогідну їх різницю при кожному типі порушень. Так, у дітей із тяжкою тромбоцитопенією показники СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 були у 2,22, 1,35 та 2,28 раза вищими, аніж у дітей із легким варіантом тромбоцитопенії. Наявний вірогідний ($p \leq 0,04$) позитивний взаємозв'язок середньої сили ($r_{xy}=0,572$, $r_{xy}=0,481$, $r_{xy}=0,503$ відповідно для СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6) між маркерами запального процесу та тяжкістю тромбоцитопенії. Також визначено, що у пацієнтів із тяжким тромбоцитозом значення СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 були у 2,07; 1,74 та 2,91 раза вищими, ніж у пацієнтів із легким його перебігом. Встановлено наявність вірогідного ($p \leq 0,003$) позитивного слабкого ($r_{xy}=0,184$) для СРП та середнього ($r_{xy}=0,391$ для ІЛ-1 та $r_{xy}=0,476$ для ІЛ-6) взаємозв'язку між тяжкістю тромбоцитозу та рівнем лабораторних маркерів запального процесу. У дітей із тяжкими васкулітами, індукованими герпетичною інфекцією, рівні СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 у були в 1,73; 1,51 та 2,36 раза вищими, порівняно з тими, які мали легкий перебіг васопатій. Встановлено наявність вірогідного ($p \leq 0,04$) позитивного взаємозв'язку середньої сили ($r_{xy}=0,342$, $r_{xy}=0,497$ та $r_{xy}=0,556$ відповідно для СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6) між показниками активності запального процесу та тяжкістю васкуліту.

Показники системи гемостазу у дітей, які мали порушення гемостазу, індуковані герпетичною інфекцією, вірогідно ($p \leq 0,05$) різнились із показниками здорових дітей та були у 8,24, 0,85, 1,72 та 7,22 раза відповідно вищими для АЧТЧ, ПТЧ, фібриногену та Д-димеру. Встановлена вірогідна різниця у даних показниках між пацієнтами із тромбоцитозом і тими, які мали тромбоцитопенію та васкуліти у 2,12 та 1,84 раза в АЧТЧ, в 1,46 та 1,34 - у рівні фібриногену, в 2,36 та 1,69 - у рівні Д-димеру. Показники системи гемостазу різнились залежно від ступенів тяжкості його порушень. Так, при легкій тромбоцитопенії АЧТЧ, ПТЧ, фібриноген та Д-димер були в 1,27; 1,18; 1,19 та 1,41 раза нижчими, аніж у дітей із тяжкою тромбоцитопенією. Також у пацієнтів із легким

тромбоцитозом значення показників порушень гемостазу були в 1,08–2,29 рази нижчими, ніж у пацієнтів із тяжким тромбоцитозом. Відповідно, показники системи гемостазу у дітей із легкими васкулітами були в 1,23–2,18 рази нижчими, ніж у дітей із тяжкими васкулітами. Встановлено, що показники гемостазу, а саме АЧТЧ, ПТЧ, фібриноген та Д-димер різнились залежно від рівнів маркерів запального процесу. Так, значення наведених показників гемостазу були вищими у дітей, які мали рівні СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 в межах ІV квартилю, порівняно із тими, які мали їх рівні в межах I та II квартилів: у 1,18–3,00 рази для СРП, в 1,27–3,38 рази для ІЛ-1 та в 1,32–4,34 рази для ІЛ-6. Визначено наявність вірогідного ($p \leq 0,026$) взаємозв'язку слабкої сили ($r_{xy} = 0,163$, $r_{xy} = 0,349$ та $r_{xy} = 0,155$ відповідно) між показниками АЧТЧ та маркерами активності запального процесу. Також встановлено наявність вірогідного ($p \leq 0,037$) взаємозв'язку середньої сили між рівнями СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 і значеннями фібриногену ($r_{xy} = 0,392$, $r_{xy} = 0,483$ та $r_{xy} = 0,326$ відповідно) та Д-димеру ($r_{xy} = 0,261$, $r_{xy} = 0,437$ та $r_{xy} = 0,218$ відповідно) у дітей із герпетичною інфекцією.

Проведеним дослідженням встановлено, що рівень ендотеліну-1 в сироватці крові дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, був у 4,68 рази вищим, аніж у здорових дітей. Також визначено, що його рівні були вірогідно вищими у пацієнтів із васкулітом, аніж тими, які мали тромбоцитопенію чи тромбоцитоз в 1,38 та 1,65 рази відповідно. Також відзначено, що рівні ендотеліну-1 різнились залежно від ступеня тяжкості порушень. Так, у дітей із легкими порушеннями гемостазу його рівень був нижчим, аніж у дітей із тяжкими порушеннями: в 1,46 рази при тромбоцитопенії, в 1,36 рази при тромбоцитозі та в 1,22 рази при васкулітах. Встановлено наявність вірогідного ($p = 0,001$) позитивного взаємозв'язку середньої сили ($r_{xy} = 0,536$) між тяжкістю васкуліту та рівнем ендотеліну-1.

Встановлено, що показники системи гемостазу різнились залежно від рівнів ендотеліну-1: значення АЧТЧ, ПТЧ, фібриногену та Д-димеру були в 1,34; 1,55; 1,89 та 3,64 рази відповідно вищими у дітей, які мали рівень ендотеліну-1 в

межах IV квартилю, порівняно із тими, які мали його рівень у межах I квартилю. Визначено наявність позитивного взаємозв'язку середньої сили між рівнем ендотеліну-1 і значеннями фібриногену ($r_{xy}=0,406$; $p=0,003$) та Д-димеру ($r_{xy}=0,398$; $p=0,011$) у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією. Відмічено, що рівні маркерів запального процесу різнились залежно від рівнів ендотеліну-1: у пацієнтів із показниками ендотеліну-1 на рівні III – IV квартилю значення СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 були вірогідно вищими, аніж у пацієнтів із його значенням на рівні I квартилю в 2,08–2,45 раза для СРП, у 2,11–2,89 раза для ІЛ-1 та у 3,01–3,56 раза для ІЛ-6.

Аналіз тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, показав вірогідну різницю зі здоровими дітьми в 1,96 раза для MPV, у 4,57 раза для PCT, у 2,39 раза для PDW та в 1,71 раза для P-LCR. Визначено зміни тромбоцитарних індексів у пацієнтів із різними порушеннями в системі гемостазу. Так, MPV був у 1,67–3,36 раза вищим у пацієнтів із тромбоцитозом та в 2,03–3,36 раза нижчим у пацієнтів із васкулітами, порівняно з іншими порушеннями гемостазу. Показник PDW був вірогідно вищим у 3,95–4,26 раза у дітей із тромбоцитозом, а P-LCR був у 3,88–3,96 раза нижчим у пацієнтів із тим самим порушенням. Встановлено наявність вірогідної різниці у тромбоцитарних індексах, залежно від ступеня тяжкості порушень. Індекс PCT був у 1,59–3,00 раза вищим у пацієнтів із тяжкими порушеннями гемостазу, порівняно з тими, які мали легкий перебіг. MPV та PDW у дітей із тяжкими тромбоцитопеніями та васкулітами були у 2,28–2,87 та 2,27–2,90 раза нижчими, аніж у дітей із легким перебігом даних порушень, а у дітей із тяжким тромбоцитозом – у 1,68 та 1,41 раза відповідно вищими. P-LCR у дітей із тяжким тромбоцитозом був у 4,57 раза нижчим, ніж у дітей із легким тромбоцитозом, а також у 1,44 та 1,37 раза відповідно вищим у дітей із тяжкими тромбоцитопеніями та васкулітами, порівняно із легкими їх варіантами.

У пацієнтів із рівнем СРП в межах IV квартилю значення MPV та PDW були у 3,15 та 3,67 раза нижчими, ніж у пацієнтів із рівнем СРП в межах I квартилю. Також визначено, що PCT та P-LCR різнились у пацієнтів, які мали

рівні СРП в межах I та IV квартилю, у 2,08 та 1,47 рази відповідно. Встановлено наявність негативного взаємозв'язку між MPV й рівнями СРП ($r_{xy}=-0,501$ ($p=0,003$)), ІЛ-1 ($r_{xy}=-0,284$ ($p=0,02$)) та ІЛ-6 ($r_{xy}=-0,308$ ($p=0,014$)). Також визначено наявність позитивного взаємозв'язку між показником PCT та рівнем ІЛ-1 ($r_{xy}=0,371$ ($p=0,012$)) і показником P-LCR та рівнем ІЛ-1 ($r_{xy}=0,297$ ($p=0,017$)).

Встановлено, що тромбоцитарні індекси вірогідно різнились залежно від рівнів ендотеліну-1. Так, показники MPV та PDW були у 2,26–3,03 та 2,29–2,86 рази нижчими у пацієнтів із рівнем ендотеліну-1 у межах III–IV квартилю, ніж у пацієнтів із рівнем ендотеліну-1 у межах I квартилю. Також показники PCT та P-LCR були в 1,85–2,11 та 1,38–1,54 рази відповідно вищими у пацієнтів із рівнем ендотеліну-1 у межах III–IV квартилю, порівняно із тими, які мали його рівні в межах I квартилю. Визначено наявність негативного взаємозв'язку між показниками MPV й PDW та рівнем ендотеліну-1 ($r_{xy}=-0,206$ ($p=0,034$) та $r_{xy}=-0,109$ ($p=0,012$) відповідно), а також позитивного взаємозв'язку між показниками PCT й P-LCR та рівнем ендотеліну-1 ($r_{xy}=0,186$ ($p=0,021$) та $r_{xy}=0,266$ ($p=0,017$) відповідно).

Матеріали цього розділу висвітлені в роботах автора [45, 2, 5]

РОЗДІЛ 4

НАЯВНІСТЬ ПОЛІМОРФІЗМУ V617F ГЕНА JAK2, ТА ЙОГО ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНИМИ ОЗНАКАМИ ПОРУШЕННЯ В СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ

Поліморфізм V617F у гені JAK2 викликає гіперактивність кінази JAK2, що призводить до надмірного утворення клітин міелоїдного ряду та підвищеного ризику тромботичних ускладнень. Основними вивченими механізмами порушень гемостазу при поліморфізмі JAK2 V617F є підвищена чутливість клітин-попередників до факторів росту, що сприяє їх неконтрольованій проліферації; активація сигнального шляху JAK-STAT, який стимулює експресію генів, що відповідають за тривалість життя та ріст клітин; запальні зміни, які впливають на функціональний стан ендотелію, стимулюючи тромбоутворення; дисфункція тромбоцитів, що проявляється їхньою гіперагрегацією та підвищеною схильністю до формування тромбів.

У пацієнтів із даною мутацією часто спостерігаються тромботичні ускладнення, підвищена в'язкість крові з підвищенням рівня Д-димеру, фібриногену, скорочення часу згортання, мікроциркуляторні розлади. Саме тому виявлення цього поліморфізму є важливим фактором стратифікації ризику та визначення індивідуальної тактики лікування, зокрема застосування антикоагулянтної терапії.

Серед обстежених пацієнтів із порушеннями системи гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, в 52,00 % виявлено поліморфізм V617F гена JAK-2 (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Частота виявлення поліморфізму V617F гена JAK2 у дітей із порушеннями системи гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією (M%±m%)

Діти із порушеннями системи гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією	Не виявлено поліморфізму V617F гена JAK-2		Виявлено поліморфізм V617F гена JAK-2	
	Абс.	%	Абс.	%
	48	48,00±1,04	52	52,00±2,07

Проведеним дослідженням встановлено вірогідне переважання у 52,38 % дітей вікової групи 6-11 років серед пацієнтів із порушеннями системи гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією без поліморфізму V617F гена JAK-2. У всіх вікових групах до року та 12-17 років переважали пацієнти із мутацією V617F гена JAK-2 (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Частота виявлення поліморфізму V617F гена JAK2 у дітей із порушеннями системи гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, в залежності від віку (M%±m%)

Вікові групи дітей	Поліморфізм V617F гена JAK-2			
	Виявлено, n=48		Не виявлено, n=52	
	Абс.	%	Абс.	%
До року, n=10	8	80,00±3,06*	2	20,00±3,06
1-2 роки, n=17	7	41,18±2,85	10	58,82±2,85
2-5 років, n=19	8	42,10±2,02	11	57,89±2,02
6-11 років, n=31	10	32,26±2,13	21	67,74±2,13*
12-17 років, n=23	15	65,21±2,86*	8	34,78±2,86

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо дітей протилежної групи.

Визначено вірогідне переважання у 55,56 % хлопчиків у групі дітей із виявленою мутацією V617F гена JAK2, а також вірогідне переважання дівчаток у 52,38 % у групі пацієнтів без поліморфізму V617F гена JAK2 (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Частота виявлення поліморфізму V617F гена JAK2 у дітей із порушеннями системи гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, в залежності від статі (M%±m%)

Стать	Поліморфізм V617F гена JAK-2			
	Виявлено, n=48		Не виявлено, n=52	
	Абс.	%	Абс.	%
Хлопчики, n=52	34	70,83±2,97*	18	34,62±1,94
Дівчатка, n=48	14	29,17±2,09	34	65,38±2,41*

Примітка. * $p \leq 0,01$ – різниця вірогідна стосовно дітей протилежної статі.

Встановлено, що в 93,33 % дітей із тромбоцитозом, індукованим герпетичною інфекцією, виявлено поліморфізм V617F гена JAK-2. Дітей без виявленого поліморфізму V617F гена JAK2 та тромбоцитопенією було на 89,18 % менше, аніж тих, у кого поліморфізм був виявлений. Дітей із вазопатією була рівнозначна кількість у групах пацієнтів із виявленим поліморфізмом V617F гена JAK-2 та без даного поліморфізму (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Частота виявлення поліморфізму V617F гена JAK2 у дітей із порушеннями системи гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від типу порушення (M%±m%)

Тип порушення гемостазу	Поліморфізм V617F гена JAK-2			
	Виявлено, n=48		Не виявлено, n=52	
	Абс.	%	Абс.	%
Тромбоцитопенія, n=41	4	9,76±2,48*	37	90,24±3,01
Тромбоцитоз, n=30	28	93,33±2,51*	2	6,67±1,05
Васкуліт, n=29	16	55,17±3,41	13	44,83±2,36

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна стосовно дітей без поліморфізму V617F гена JAK-2.

Під час аналізу питомої ваги пацієнтів із різними ступенями тяжкості тромбоцитопенії залежно від наявності чи відсутності поліморфізму V617F гена JAK-2, нами було встановлено, що кількість дітей із легкою тромбоцитопенією та наявною мутацією V617F гена JAK-2 була на 79,99 % меншою, аніж тих дітей, які не мали відповідного поліморфізму. Також встановлено вірогідне переважання пацієнтів із середнім та тяжким перебігом тромбоцитопенії серед дітей, які не мали поліморфізму V617F гена JAK-2 на 46,15 % та 33,33 % порівняно з тими, які мали легкий перебіг (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Частота виявлення поліморфізму V617F гена JAK2 у дітей із порушеннями системи гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від тяжкості тромбоцитопенії (M%±m%)

Тяжкість тромбоцитопенії	Поліморфізм V617F гена JAK-2			
	Виявлено, n=4		Не виявлено, n=37	
	Абс.	%	Абс.	%
Легкий, n=6	1	25,00±1,04	5	13,51±2,94*
Середній, n=20	2	50,00±1,04*	18	48,65±3,51
Тяжкий, n=15	1	25,00±1,04	14	37,84±2,20

Примітка. $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо пацієнтів без поліморфізму V617F гена JAK2.

Встановлено, що у пацієнтів із виявленою мутацією V617F гена JAK2 та тромбоцитозом середній ступінь тяжкості на 96,15 % переважав над іншими ступенями тяжкості тромбоцитозу (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Частота виявлення поліморфізму V617F гена JAK2 у дітей із порушеннями системи гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від тяжкості тромбоцитозу (M%±m%)

Тяжкість тромбоцитозу	Поліморфізм V617F гена JAK-2			
	Виявлено, n=28		Не виявлено, n=2	
	Абс.	%	Абс.	%
Легкий, n=3	1	3,57±1,21	2	100

Продовження таблиці 4.6

Середній, n=26	26	92,86±3,77*	0	0
Тяжкий, n=1	1	3,57±1,21	0	0

Примітка. * $p \leq 0,01$ – різниця вірогідна щодо дітей інших ступенів тяжкості.

Тяжкий перебіг вазопатій у проведеному дослідженні відзначався лише у дітей із виявленою мутацією V617F гена JAK2. У пацієнтів із легким перебігом в рівнозначній кількості відзначалась як наявність, так і відсутність поліморфізму V617F гена JAK2. Середньотяжкий перебіг вазопатій відзначався вірогідно частіше у дітей без виявленого поліморфізму V617F гена JAK2 (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Частота виявлення поліморфізму V617F гена JAK2 у дітей із порушеннями системи гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від тяжкості васкуліту (M%±m%)

Тяжкість васкуліту	Поліморфізм V617F гена JAK-2			
	Виявлено, n=16		Не виявлено, n=13	
	Абс.	%	Абс.	%
Легкий, n = 6	3	50,00 ± 3,85	3	50,00 ± 3,85
Середній, n = 16	6	37,50 ± 3,06*	10	62,50 ± 1,28
Тяжкий, n = 7	7	100	0	0

Примітка. $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо пацієнтів без поліморфізму V617F гена JAK2.

У пацієнтів із порушеннями системи гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, та наявною мутацією V617F гена JAK2 частота виявлення геморагічного синдрому була вірогідно на 37,21 % вище, ніж у дітей без такого поліморфізму. У дітей без виявленого поліморфізму V617F гена JAK2 були на 84,62 % частіше відсутні ускладнення, ніж у пацієнтів із вищезазначеною мутацією (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Частота виявлення поліморфізму V617F гена JAK2 у дітей із порушеннями системи гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від наявності ускладнень (M%±m%)

Ускладнення	Поліморфізм V617F гена JAK-2			
	Виявлено, n=48		Не виявлено, n=52	
	Абс.	%	Абс.	%
Геморагічний синдром, n=70	43	61,43±1,61*	27	38,57±1,61
Кровотечі, n=15	3	20,00±3,09	12	80,00±3,09
Відсутні ускладнення, n=15	2	13,33±2,96	13	86,67±2,96*

Примітка. * $p \leq 0,01$ – різниця вірогідна щодо дітей протилежної групи.

Під час аналізу ризику розвитку ускладнень у дітей із порушеннями системи гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією залежно від наявності/відсутності поліморфізму V617F гена JAK-2 нами було встановлено, що ризик їх розвитку вірогідно існує у дітей із даною мутацією (OR – 6,042; 95 % ДІ 2,009–11,733). У пацієнтів без виявленого поліморфізму V617F гена JAK-2,

наявна ймовірність відсутності ускладнень (OR – 3,056; 95 % ДІ 1,03 –7,482) (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Ризик розвитку ускладнень у дітей, із порушеннями системи гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, з наявністю поліморфізму V617F гена JAK2

	Поліморфізм V617F гена JAK-2			
	Виявлено, n=48		Не виявлено, n=52	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Наявні ускладнення	6,042	2,009–11,733	1,485	0,845–2,349
Відсутні ускладнення	2,480	0,362–4,822	3,056	1,035–7,482

У дітей із виявленою мутацією V617F гена JAK2 встановлено вірогідне переважання у 70,32 % порушень гемостазу індукованими HSV 1 та 2 типу порівняно із дітьми, які не мали наведеного поліморфізму (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Частота виявлення поліморфізму V617F гена JAK2 у дітей із порушеннями системи гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від виду інфекційного агента (M%±m%)

Вид інфекційного агента	Поліморфізм V617F гена JAK-2			
	Виявлено, n=48		Не виявлено, n=52	
	Абс.	%	Абс.	%
HSV 1 та 2, n=39	28	58,33±2,03*	9	17,31±1,98
CMV, n=24	7	12,50±1,96	18	32,69±2,47
EBV, n=25	7	12,50±1,96	19	34,62±2,11
HHV6 n=8	4	8,33±1,75	3	5,77±1,57
HHV7, n=5	2	4,17±1,49	3	3,85±1,83

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо дітей, які не мали поліморфізму V617F гена JAK-2.

У дітей із порушеннями системи гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, з наявністю поліморфізму V617F гена JAK2 показники окремих прозапальних маркерів, таких як СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 були на 44,35 %, 36,12 % та 59,09 % відповідно вищими, ніж у пацієнтів без наявного поліморфізму (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Рівні маркерів активності запального процесу у дітей, із порушеннями системи гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, з наявністю поліморфізму V617F гена JAK2 (M±m)

Рівні прозапальних маркерів активності запального процесу	Поліморфізм V617F гена JAK-2	
	Виявлено, n=48	Не виявлено, n=52
СРП	15,04±1,11*	8,37±1,03
ІЛ-1	25,11±1,23*	16,04±1,18
ІЛ-6	14,62±1,15*	5,98±1,08

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо дітей, які не мали поліморфізму V617F гена JAK-2

Показники системи гемостазу також різнились у дітей із виявленою мутацією V617F гена JAK-2: АЧТЧ був на 35,11% вищим, фібриноген на 28,84 % вищим, Д-димер на 41,57 % вищим у порівнянні з показниками дітей без вищезгаданого поліморфізму V617F гена JAK-2 (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Рівень окремих показників системи гемостазу у дітей, із порушеннями системи гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, з наявністю поліморфізму V617F гена JAK2 (M±m)

Показники системи гемостазу	Поліморфізм V617F гена JAK-2	
	Виявлено, n=48	Не виявлено, n=52
АЧТЧ, с	215,07±6,93*	139,55±4,75
ПТЧ, с	14,23±1,09	13,72±1,01
Фібриноген, г/л	8,39±0,57*	5,97±0,49
Д-димер	4,21±0,41*	2,46±0,33

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо дітей, які не мали поліморфізму V617F гена JAK-2.

Рівні ендотеліну-1 були на 26,19 % вищими у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, з наявністю поліморфізму V617F гена JAK-2, ніж у тих, хто не мав даного поліморфізму (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Рівень ендотеліну-1 у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, з наявністю поліморфізму V617F гена JAK-2 (M±m)

Рівень	Поліморфізм V617F гена JAK-2	
	Виявлено, n=48	Не виявлено, n=52
Ендотелін-1	14,66±0,71*	10,82±0,68

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо дітей, які не мали поліморфізму V617F гена JAK-2.

Показники тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, з наявністю поліморфізму V617F гена JAK-2 різнились від показників дітей без виявленого поліморфізму: MPV та PDW на 41,23 % і 49,52 % відповідно нижче, а PCT та P-LCR на 45,00 % і 38,16 % відповідно вище (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Показники тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, з наявністю поліморфізму V617F гена JAK-2 (M±m)

Тромбоцитарні індекси	Поліморфізм V617F гена JAK-2	
	Виявлено, n=48	Не виявлено, n=52
MPV, fl	3,05±0,47*	5,19±0,44
PCT, %	1,20±0,14*	0,66±0,09
PDW, %	4,22±0,38*	8,36±0,74
P-LCR, %	56,74±1,88*	35,09±1,70

Примітка. * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна щодо дітей, які не мали поліморфізму V617F гена JAK-2.

Резюме

Питома вага дітей із порушеннями системи гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, з виявленою мутацією V617F гена JAK2 та без неї, була майже рівнозначна. У віковій групі 6-11 років кількість дітей без поліморфізму V617F гена JAK2 було в 2,09 раза більше, ніж тих, хто її мав, а у вікових групах до року та 12-17 років переважали пацієнти із наявною мутацією гена JAK2. Щодо статевого розподілу, то у групі дітей із порушеннями системи гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, та виявленою мутацією V617F гена JAK2, було в 1,55 раза більше осіб чоловічої статі, а в групі без даного поліморфізму – в 2,09 раза більше осіб жіночої статі.

Встановлена наявність тромбоцитозу у 93,33 % випадків у дітей із виявленою мутацією V617F гена JAK2. Пацієнтів із тромбоцитопенією та без виявленого поліморфізму V617F гена JAK2 було в 9,26 разів більше, порівняно з групою дітей із виявленою мутацією. Питома вага дітей із васкулітами та виявленою мутацією V617F гена JAK2 та без неї була рівнозначною.

Випадків порушень у системі гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією, що не супроводжувались ускладненнями, було в 6,5 раза більше у дітей без мутації V617F гена JAK2. Наявність таких ускладнень, як прояви геморагічного синдрому, у 3,12 разів частіше виявлялись у дітей із наявною мутацією V617F гена JAK2. Ризик розвитку ускладнень вірогідно існує у дітей із мутацією V617F гена JAK2 (OR–6,042; 95 % ДІ 2,009–11,733).

У групі дітей із виявленою мутацією V617F гена JAK2 у 3,37 раза вище була кількість пацієнтів із HSV 1 та 2.

Рівні СРП були в 1,79 раза вищими у пацієнтів із мутацією V617F гена JAK2. Рівень прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1 та ІЛ-6, були в 1,57 та 2,44 раза відповідно вищими у дітей із виявленою мутацією V617F гена JAK2.

Окремі показники системи гемостазу, такі як АЧТЧ, фібриноген та Д-димер, були в 1,54; 1,41 та 1,71 раза відповідно вищими у дітей із порушеннями системи гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією та виявленою мутацією V617F гена JAK2, ніж у тих, хто не мав відповідного поліморфізму.

Рівень ендотеліну-1 був у 1,35 раза вищим у пацієнтів із мутацією V617F гена JAK2, у порівнянні з дітьми без даного поліморфізму.

Показники тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, із наявністю поліморфізму V617F гена JAK2, були в 1,70 та 1,98 раза нижчими для MPV та PDW відповідно, а також у 1,82 та 1,62 раза вищими для PCT та P-LCR відповідно, у порівнянні з пацієнтами без даного поліморфізму.

Матеріали цього розділу висвітлені в роботах автора [6, 7]

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОСТИЧНІ ФАКТОРИ РОЗВИТКУ ПОРУШЕНЬ У СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ, ІНДУКОВАНИХ ГЕРПЕТИЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ У ДІТЕЙ

Актуальність досліджень, пов'язаних із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією у дітей, зумовлена широкою поширеністю герпетичних захворювань, їх різноманітними клінічними проявами та потенційним впливом на стан системи гемостазу [50]. Незважаючи на загальновідомий тропізм цих вірусів до нервової та імунної систем, вони також чинять потужний системний вплив на функціональний стан судинного русла та крові. Особливої уваги заслуговує взаємодія герпесвірусів із системою гемостазу, яка відповідає за баланс між згортанням крові та запобіганням тромбозам [133].

Герпетичні інфекції можуть викликати зміни в коагуляційному каскаді, тромбоцитарній ланці гемостазу та фібринолітичній системі, що може призводити до розвитку як тромботичних, так і геморагічних ускладнень. Патогенетичною основою цих порушень є системна запальна відповідь, пряме ураження ендотелію судин вірусом та активація тромбоцитарно-коагуляційного каскаду [39]. З огляду на високу частоту рецидивів та потенційну тяжкість системних ускладнень при герпетичних інфекціях у дітей, рання діагностика та прогнозування ризику розвитку коагулопатій набувають критичного значення.

Саме тому науковий інтерес зосереджений на ідентифікації чітких прогностичних факторів, які б дозволили клініцистам заздалегідь оцінити вірогідність розвитку порушень гемостазу у конкретної дитини на тлі активної чи хронічної герпетичної інфекції. Вивчення зв'язку між клінічною формою та активністю захворювання, з одного боку, та змінами в лабораторних маркерах (таких як рівень Д-димеру, показники фібринолізу, цитокіновий профіль) – з іншого, є ключовим для розробки ефективних стратегій персоналізованої профілактики. Таким чином, визначення прогностичних факторів є невід'ємною

умовою для мінімізації тромботичних та геморагічних ускладнень у педіатричних пацієнтів з герпетичною інфекцією.

5.1. Прогностичні фактори (прозапальні маркери) розвитку порушення у системі гемостазу у дітей, що перенесли вірусну інфекцію

Проведений аналіз оцінки ризиків розвитку тяжких порушень гемостазу у дітей, що перенесли вірусну інфекцію, за рівнем СРП показав, що у пацієнтів зі значенням СРП більше 15,76 мг/дл ризику розвитку тяжких порушень були вдвічі вищими, аніж у тих, які мали значення СРП в межах II квартилю. Стосовно ризику розвитку тяжкого тромбозу у дітей, що перенесли вірусну інфекцію, то він був утричі вищим при значенні СРП більше 15,76 мг/дл, аніж при значеннях менше 4 мг/дл. Варто відзначити, що ризик розвитку середнього ступеня тяжкості порушень у дітей із тромбозом існує при значенні СРП в межах 6,01–15,75 мг/дл. Ризик розвитку тяжких порушень у пацієнтів із васкулітами вірогідно вищий при значенні СРП більше 15,76 мг/дл, аніж у дітей із його рівнем менше 4 мг/дл (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

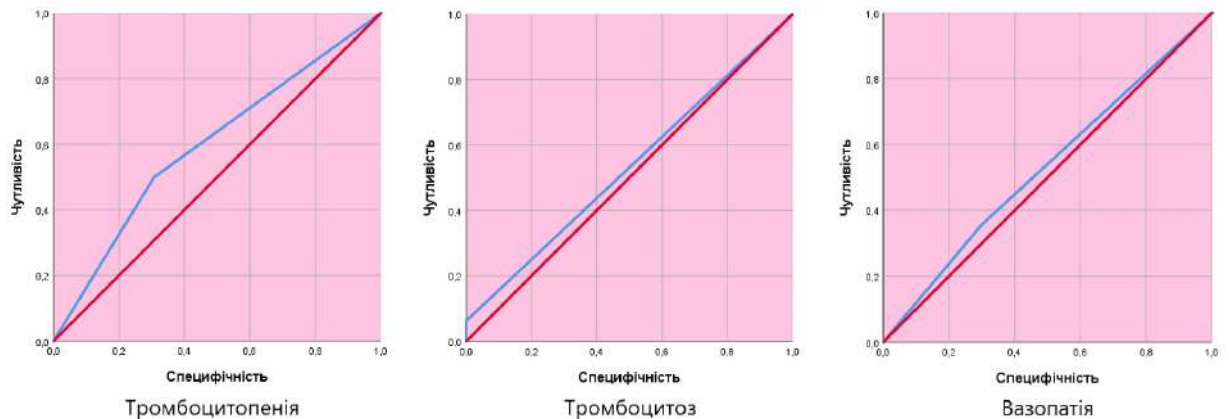
Порівняння ризиків розвитку тяжких порушень в системі гемостазу у дітей із герпетичною інфекцією за рівнем СРП

Рівень СРП, мг/дл	Легка та середня ступені тяжкості порушень гемостазу		Тяжка ступінь порушень гемостазу	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Тромбоцитопенія				
I квартиль (менше 4)	0,673	0,109–1,122	0,863	0,238–1,372
II квартиль (4,01–6,00)	1,621	1,015–2,120	1,116	0,916–1,409
III квартиль (6,01–15,75)	1,429	0,830–1,920	1,520	0,921–1,938
IV квартиль (більше 15,76)	1,015	0,146–2,001	2,882	1,914–5,731

Продовження таблиці 5.1.

Тромбоцитоз				
I кuartиль (менше 4)	1,328	0,560–1,954	0,570	0,065–0,991
II кuartиль (4,01–6,00)	0,964	0,156–1,117	1,631	0,762–2,005
III кuartиль (6,01–15,75)	1,318	1,008–1,693	2,084	1,924–6,004
IV кuartиль (більше 15,76)	0,974	0,267–1,126	3,406	1,489–7,103
Васкуліт				
I кuartиль (менше 4)	1,227	0,293–1,582	0,561	0,201–0,933
II кuartиль (4,01–6,00)	1,530	1,038–2,101	1,321	0,745–1,844
III кuartиль (6,01–15,75)	2,009	1,360–2,931	1,335	1,066–1,804
IV кuartиль (більше 15,76)	0,348	0,055–0,661	2,914	1,025–5,032

Як видно з ROC-кривих, що зображають чутливість та специфічність, визначення СРП при порушеннях гемостазу у дітей, що перенесли вірусну інфекцію, не є вірогідно значущим (рис. 5.1).



	Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % ДІ	
				Нижня межа	Верхня межа
Тромбоцитопенія	0,596	0,100	0,348	0,401	0,791
Тромбоцитоз	0,531	0,117	0,792	0,302	0,760
Васкуліт	0,529	0,121	0,815	0,291	0,767

Рис. 5.1. ROC-крива: чутливість та специфічність визначення СРП як маркера тяжких порушень гемостазу у дітей, що перенесли вірусну інфекцію.

Відповідно до табл. 5.2 вірогідний ризик розвитку тяжких порушень гемостазу у пацієнтів, які мали герпетичну інфекцію, відзначався лише при значеннях ІЛ-1 у межах III–IV квартилю. Що стосується пацієнтів із легким та середнім ступенями тяжкості, то вірогідний ризик їх розвитку відзначався при значеннях ІЛ-1 у межах I–II квартилю.

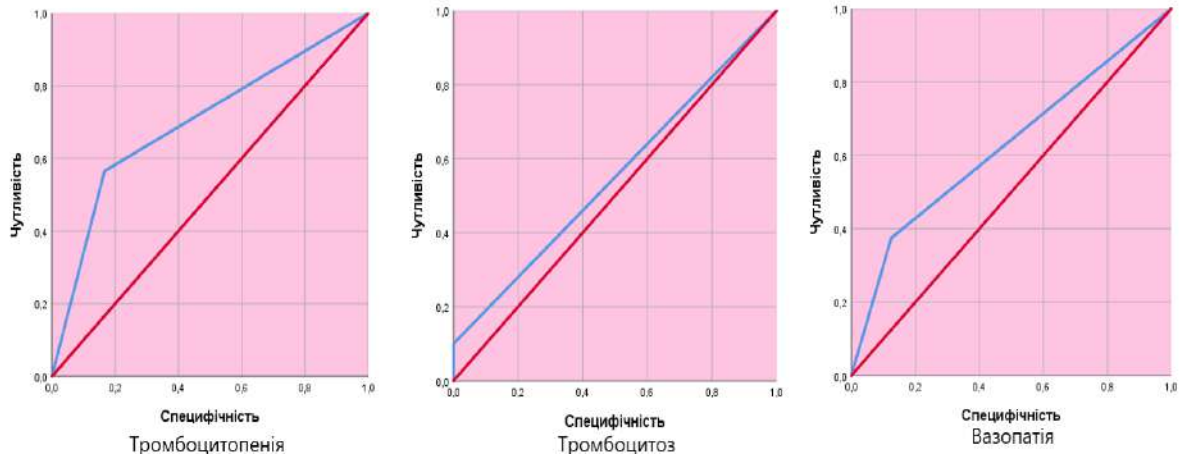
Таблиця 5.2

Порівняння ризиків розвитку тяжких порушень гемостазу у дітей із герпетичною інфекцією за рівнем ІЛ-1

Рівень ІЛ-1, мг/дл	Легка та середня ступені тяжкості порушень гемостазу		Тяжка ступінь порушень гемостазу	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Тромбоцитопенія				
I квартиль (менше 10,32)	1,419	0,954–2,001	0,853	0,550–1,196
II квартиль (10,33–19,56)	0,651	0,503–0,772	1,220	0,873–1,725
III квартиль (19,57–29,99)	1,742	1,217–2,273	1,136	1,037–1,321
IV квартиль (більше 30,00)	1,839	0,940–2,742	2,286	1,624–4,023
Тромбоцитоз				
I квартиль (менше 10,32)	0,247	0,108–0,394	0,449	0,049–1,017
II квартиль (10,33–19,56)	2,387	1,722–3,952	0,752	0,459–1,234
III квартиль (19,57–29,99)	1,034	0,671–1,436	2,611	1,523–4,002
IV квартиль (більше 30,00)	1,439	0,644–1,732	2,983	1,647–5,125
Васкуліт				
I квартиль (менше 10,32)	0,543	0,118–0,929	2,813	0,846–5,104
II квартиль (10,33–19,56)	1,934	1,032–2,988	1,712	0,774–2,395
III квартиль (19,57–29,99)	1,833	0,106–3,951	1,813	1,237–2,582
IV квартиль (більше 30,00)	1,237	0,899–1,583	1,823	1,422–2,205

На рис. 5.2 наведено ROC–криві щодо визначення та чутливості визначення вмісту ІЛ-1 у пацієнтів із порушеннями гемостазу, що перенесли

вірусну інфекцію. Із рисунку видно, що даний метод має вірогідну ($p=0,046$ та $p=0,032$ відповідно) чутливість та специфічність для пацієнтів із тромбоцитопеніями та васкулітами, на відміну від дітей із тромбоцитозом ($p=0,677$).



	Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % ДІ	
				Нижня межа	Верхня межа
Тромбоцитопенія	0,699	0,092	0,046	0,519	0,879
Тромбоцитоз	0,550	0,122	0,677	0,312	0,788
Васкуліт	0,625	0,118	0,032	0,393	0,857

Рис. 5.2. ROC-крива: чутливість та специфічність визначення ІЛ-1 як маркера тяжких порушень гемостазу у дітей, що перенесли вірусну інфекцію.

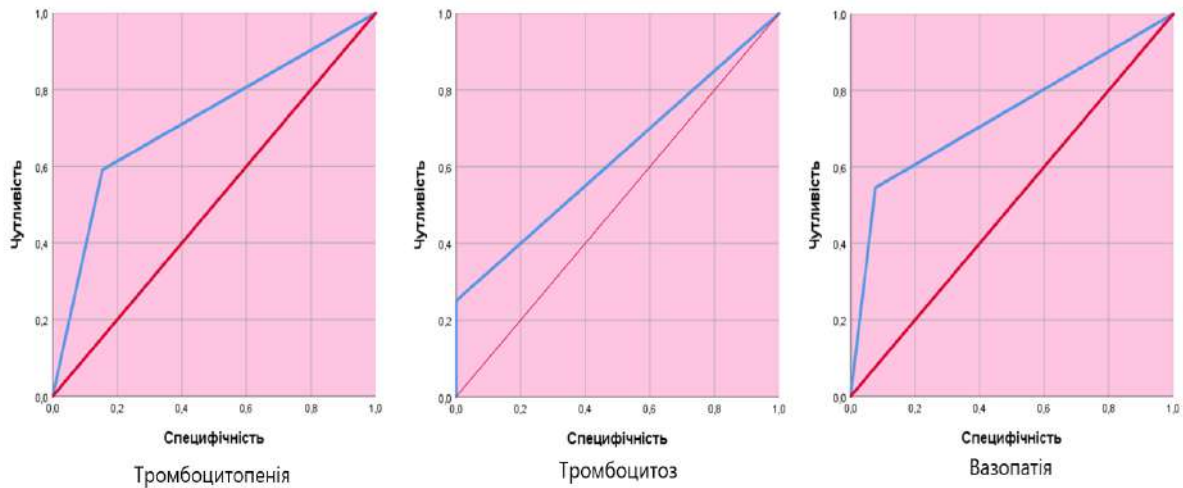
Встановлено, що при значеннях ІЛ-6 у межах III–IV квартилю існував вірогідний ризик розвитку тяжких порушень гемостазу, таких як тромбоцитопенія, тромбоцитоз та васкуліт. Також варто відзначити, що вірогідний ризик розвитку легкого та середньотяжкого перебігу порушень гемостазу існував при значеннях ІЛ-6 у межах I–II квартилів у пацієнтів із тромбоцитопенією та тромбоцитозом, та лише в межах II квартилю у пацієнтів із васкулітами (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Порівняння ризиків розвитку тяжких порушень гемостазу у дітей із герпетичною інфекцією за рівнем ІЛ-6

Рівень ІЛ-6, мг/дл	Легка та середня ступені тяжкості порушень гемостазу		Тяжка ступінь порушень гемостазу	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Тромбоцитопенія				
I квартиль (менше 3,85)	2,511	1,439–4,207	1,843	0,859–2,940
II квартиль (3,86–11,52)	1,338	1,055– ,830	0,257	0,003–1,019
III квартиль (11,53–20,49)	1,849	0,738–4,393	2,680	1,540–3,227
IV квартиль (більше 20,50)	0,378	0,103–1,939	2,589	1,748–3,664
Тромбоцитоз				
I квартиль (менше 3,85)	0,439	0,075–0,940	0,798	0,697–1,156
II квартиль (3,86–11,52)	2,712	1,931–3,768	1,852	0,596–3,112
III квартиль (11,53–20,49)	1,650	0,495–2,495	1,133	1,006–1,257
IV квартиль (більше 20,50)	1,553	0,479–2,288	2,781	1,751–4,909
Васкуліт				
I квартиль (менше 3,85)	0,358	0,440–1,302	1,537	0,783–4,798
II квартиль (3,86–11,52)	1,641	1,095–2,109	1,434	0,684–2,005
III квартиль (11,53–20,49)	2,488	0,805–4,238	0,469	0,019–0,956
IV квартиль (більше 20,50)	0,972	0,776–1,392	2,185	1,383–5,382

Визначення вмісту ІЛ-6 у дітей із тяжкими порушеннями гемостазу, які перенесли вірусну інфекцію, має вірогідну чутливість та специфічність у пацієнтів із тромбоцитопеніями ($p=0,033$) та васкулітами ($p=0,052$) (рис. 5.3).



	Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % ДІ	
				Нижня межа	Верхня межа
Тромбоцитопенія	0,719	0,089	0,033	0,544	0,893
Тромбоцитоз	0,625	0,175	0,436	0,283	0,967
Васкуліт	0,734	0,109	0,052	0,522	0,947

Рис. 5.3. ROC-крива: чутливість та специфічність визначення ІЛ-6 як маркера тяжких порушень гемостазу у дітей, що перенесли вірусну інфекцію.

5.2. Прогностичні фактори (показники системи гемостазу) розвитку порушення у системі гемостазу у дітей, які перенесли вірусну інфекцію

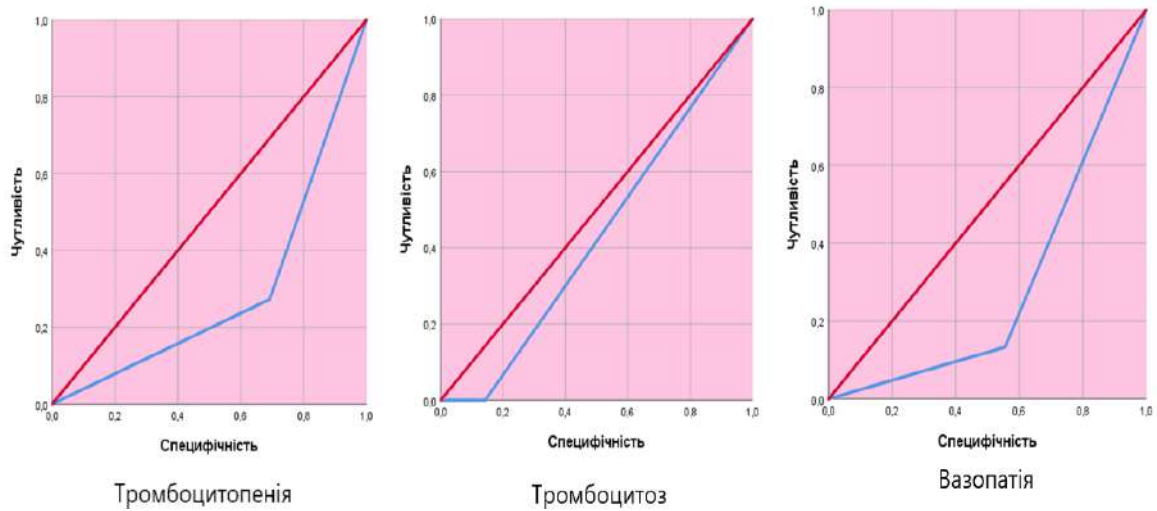
Ризик розвитку тяжкої тромбоцитопенії був вірогідним за рівня АЧТЧ у межах IV квартилю, а ризик розвитку легкого та середнього ступеня тяжкості – у пацієнтів із рівнем АЧТЧ у межах II–III квартилів. Вірогідний ризик розвитку тяжкого тромбоцитозу відзначався за значення АЧТЧ на рівні II квартилю, а легкого – в межах I квартилю. Стосовно ризику розвитку вазопатій у дітей, які перенесли герпетичну інфекцію, він був вірогідним у пацієнтів із тяжким перебігом за значення АЧТЧ у межах II–III квартилів (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Порівняння ризиків розвитку тяжких порушень гемостазу у дітей із герпетичною інфекцією за рівнем АЧТЧ

Рівень АЧТЧ, с	Легка та середня ступені тяжкості порушень гемостазу		Тяжка ступінь порушень гемостазу	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Тромбоцитопенія				
I кuartиль (менше 99,13)	1,498	0,978–2,376	3,095	0,487–5,143
II кuartиль (99,14–181,88)	4,983	2,987–6,340	1,756	0,820–2,873
III кuartиль (181,89–281,02)	2,878	1,376–3,045	3,874	0,620–6,756
IV кuartиль (більше 281,03)	1,845	0,687–2,587	3,732	2,485–6,775
Тромбоцитоз				
I кuartиль (менше 99,13)	2,870	1,847–4,578	0,367	0,204–1,876
II кuartиль (99,14–181,88)	4,677	0,755–6,193	4,005	2,467–8,770
III кuartиль (181,89–281,02)	4,003	0,726–7,567	3,011	0,757–6,349
IV кuartиль (більше 281,03)	1,830	0,575–3,759	2,608	0,370–5,738
Васкуліт				
I кuartиль (менше 99,13)	2,845	1,475–3,469	2,014	0,938–5,023
II кuartиль (99,14–181,88)	1,849	0,757–2,717	3,451	1,460–8,780
III кuartиль (181,89–281,02)	3,769	0,580–5,246	6,597	3,871–9,734
IV кuartиль (більше 281,03)	2,745	0,368–4,038	1,736	0,376–2,646

Відповідно до ROC-кривих щодо визначення чутливості та специфічності рівня АЧТЧ у пацієнтів із тяжкими порушеннями гемостазу, то вони становили відповідно 17,74 % та 68,93 % у пацієнтів із тромбоцитопенією, а також відповідно 26,64 % та 59,02 % у пацієнтів із васкулітами (рис. 5.4).



	Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % ДІ	
				Нижня межа	Верхня межа
Тромбоцитопенія	0,290	0,093	0,041	0,107	0,473
Тромбоцитоз	0,429	0,136	0,586	0,161	0,696
Васкуліт	0,289	0,117	0,049	0,060	0,518

Рис. 5.4. ROC-крива: чутливість та специфічність визначення АЧТЧ як маркера тяжких порушень гемостазу у дітей, що перенесли вірусну інфекцію.

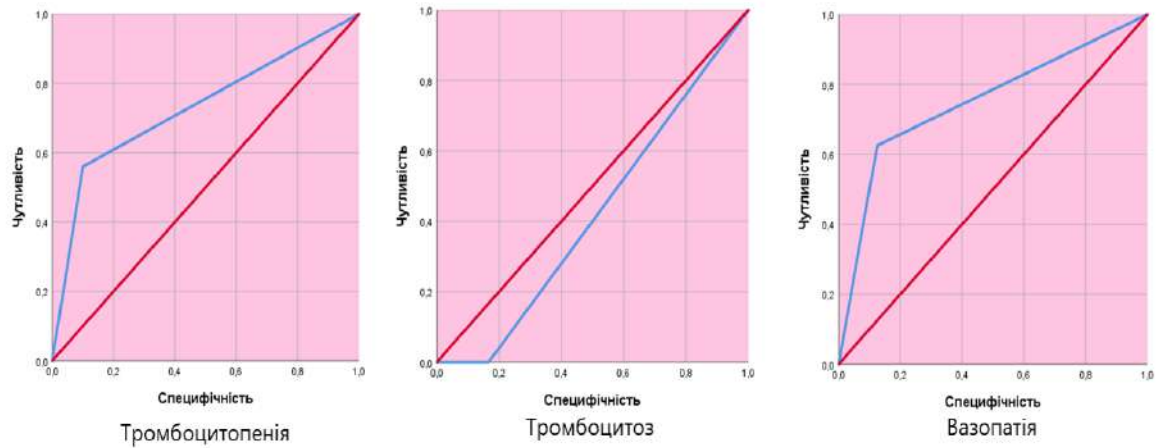
Встановлено, що у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, ризик розвитку тяжких порушень відзначався при зміні ПТЧ у межах II–III кuartилів. Легкий перебіг та перебіг середньої тяжкості вірогідно спостерігався у дітей із рівнем ПТЧ у межах I кuartилію (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Порівняння ризиків розвитку тяжких порушень гемостазу у дітей із герпетичною інфекцією за рівнем ПТЧ

Рівень ПТЧ, с	Легка та середня ступені тяжкості порушень гемостазу		Тяжка ступінь порушень гемостазу	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Тромбоцитопенія				
I кuartиль (менше 11,90)	1,658	0,125–2,361	1,658	0,936–2,750
II кuartиль (11,91–14,45)	4,902	2,746–7,344	3,903	2,734–6,202
III кuartиль (14,46–16,98)	1,884	0,734–2,647	4,990	3,985–7,183
IV кuartиль (більше 16,99)	1,983	0,961–3,051	0,864	0,461–1,384
Тромбоцитоз				
I кuartиль (менше 11,90)	2,046	1,748–3,011	1,745	0,957–3,465
II кuartиль (11,91–14,45)	0,875	0,770–1,576	5,730	3, 601–7,546
III кuartиль (14,46–16,98)	0,835	0,146–2,165	5,005	4,938–6,709
IV кuartиль (більше 16,99)	1,742	0,245–3,343	0,743	0,520–1,475
Васкуліт				
I кuartиль (менше 11,90)	1,676	0,493 – 3,107	4,760	0,364–7,509
II кuartиль (11,91–14,45)	1,378	1,052 – 2,629	1,940	1,300–3,401
III кuartиль (14,46–16,98)	2,912	0,937 – 4,658	5,104	4,974–9,876
IV кuartиль (більше 16,99)	1,083	0,371 – 2,586	1,505	0,145–1,062

ПТЧ як маркер тяжких порушень гемостазу у дітей, що перенесли вірусну інфекцію, мав вірогідну ($p=0,036$ та $p=0,050$ відповідно для пацієнтів із тромбоцитопеніями та васкулітами) чутливість та специфічність у 58,93 % та 27,53 % у дітей із тромбоцитопеніями, а також у 62,13 % та 30,93 % у дітей із васкулітами (рис. 5.5).



	Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % ДІ	
				Нижня межа	Верхня межа
Тромбоцитопенія	0,730	0,089	0,036	0,556	0,904
Тромбоцитоз	0,417	0,145	0,546	0,132	0,701
Васкуліт	0,750	0,116	0,050	0,522	0,978

Рис. 5.5. ROC-крива: чутливість та специфічність визначення ПТЧ як маркера тяжких порушень гемостазу у дітей, що перенесли вірусну інфекцію.

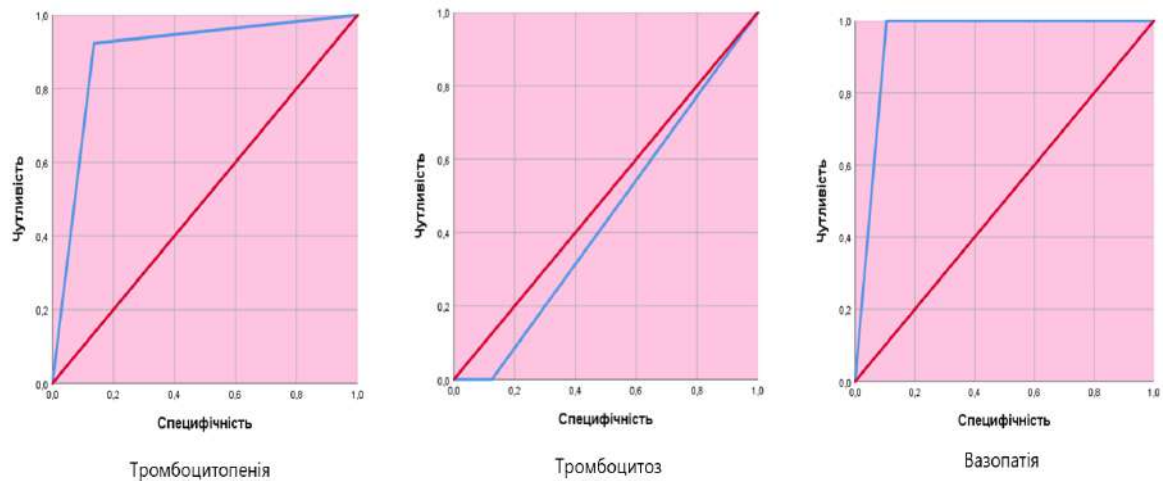
За рівнем фібриногену відзначено ризик розвитку різних ступенів тяжкості порушень гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією. Так, при значенні фібриногену в межах I–II кuartилю існував вірогідний ризик розвитку легких та середьотяжких порушень, а за значення фібриногену в межах III–IV кuartилю – тяжких порушень гемостазу (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Порівняння ризиків розвитку тяжких порушень гемостазу у дітей із герпетичною інфекцією за рівнем фібриногену

Рівень фібриногену, г/л	Легка та середня ступені тяжкості порушень гемостазу		Тяжка ступінь порушень гемостазу	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Тромбоцитопенія				
I кuartиль (менше 4,35)	1,839	1,202–2,301	3,284	0,186–6,384
II кuartиль (4,36–6,33)	2,569	1,949–7,509	0,903	0,722–1,776
III кuartиль (6,34–8,30)	1,693	0,383–3,463	2,740	1,940–3,757
IV кuartиль (більше 8,31)	1,799	0,167–2,714	6,157	4,510–8,124
Тромбоцитоз				
I кuartиль (менше 4,35)	1,230	1,101–9,374	1,302	0,631–2,713
II кuartиль (4,36–6,33)	2,779	1,820–5,402	0,320	0,101–0,501
III кuartиль (6,34–8,30)	1,940	0,576–2,309	2,301	1,029–4,705
IV кuartиль (більше 8,31)	1,038	0,451–1,703	5,093	3,947–9,834
Васкуліт				
I кuartиль (менше 4,35)	5,250	2,094–4,762	1,392	0,743–2,219
II кuartиль (4,36–6,33)	4,983	1,839–8,759	1,904	0,261–3,740
III кuartиль (6,34–8,30)	1,955	0,318–3,091	5,723	2,673–9,005
IV кuartиль (більше 8,31)	1,586	0,867–2,347	3,820	1,940–6,378

Чутливість та специфічність визначення фібриногену як маркера тяжких порушень гемостазу у дітей, що перенесли вірусну інфекцію, становили відповідно 92,04 % та 55,39 % у пацієнтів із тромбоцитопеніями ($p=0,0001$), 96,82 % та 60,73 % у пацієнтів із васкулітами ($p=0,003$) (рис. 5.6).



	Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % ДІ	
				Нижня межа	Верхня межа
Тромбоцитопенія	0,893	0,061	0,0001	0,773	1,000
Тромбоцитоз	0,438	0,130	0,620	0,183	0,692
Васкуліт	0,947	0,045	0,003	0,858	1,000

Рис. 5.6. ROC-крива: чутливість та специфічність визначення фібриногену як маркера тяжких порушень гемостазу у дітей, що перенесли вірусну інфекцію.

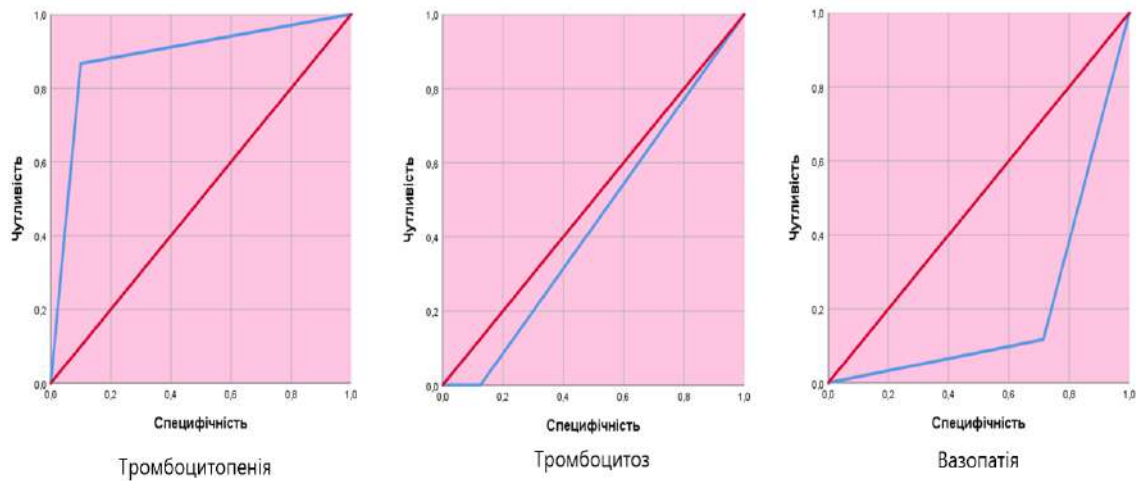
Визначено, що вірогідний ризик розвитку тяжкої тромбоцитопенії, тромбоцитозу та васкуліту у дітей, які перенесли герпетичну інфекцію, відзначався при рівні Д-димеру в межах III–IV квартилю, а ризик розвитку легких та середнього ступеня тяжкості порушень – за його рівня в межах I–II квартилів (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Порівняння ризиків розвитку тяжких порушень гемостазу у дітей із герпетичною інфекцією за рівнем Д-димеру

Рівень Д-димеру, мкг FEU/мл	Легка та середня ступені тяжкості порушень гемостазу		Тяжка ступінь порушень гемостазу	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Тромбоцитопенія				
I кuartиль (менше 1,43)	1,825	1,048–3,457	1257	0,487–3,574
II кuartиль (1,44–4,78)	3,256	2,849–4,864	1,026	0,796–2,455
III кuartиль (4,79–8,12)	1,101	0,591–1,603	1,744	1,048–2,250
IV кuartиль (більше 8,13)	1,035	0,596–1,567	5,849	3,840–8,751
Тромбоцитоз				
I кuartиль (менше 1,43)	3,591	1,485–5,478	1,275	0,779–1,593
II кuartиль (1,44–4,78)	2,963	1,825–3,474	1,583	0,493–2,732
III кuartиль (4,79–8,12)	1,277	0,503–1,806	3,025	2,604–6,754
IV кuartиль (більше 8,13)	1,392	0,894–1,980	4,185	2,528–8,675
Васкуліт				
I кuartиль (менше 1,43)	1,593	0,591–2,185	0,591	0,174–1,593
II кuartиль (1,44–4,78)	1,852	1,493–2,963	1,937	0,487–3,048
III кuartиль (4,79–8,12)	2,603	1597–4,646	2,849	1,937–4,962
IV кuartиль (більше 8,13)	0,945	0,746–1,291	3,854	2,487–9,363

При важких тромбоцитопеніях чутливість та специфічність визначення Д-димеру становила 82,85 % та 60,36 % відповідно ($p=0,0001$). У пацієнтів із тяжкими васкулітами чутливість та специфічність визначення Д-димеру складала відповідно 55,87 % та 76,19 % ($p=0,024$) (рис. 5.7).



	Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % ДІ	
				Нижня межа	Верхня межа
Тромбоцитопенія	0,883	0,065	0,0001	0,756	1,000
Тромбоцитоз	0,438	0,130	0,620	0,183	0,692
Васкуліт	0,202	0,113	0,024	0,000	0,422

Рис. 5.7. ROC-крива: чутливість та специфічність визначення Д-димеру як маркера тяжких порушень гемостазу у дітей, що перенесли вірусну інфекцію.

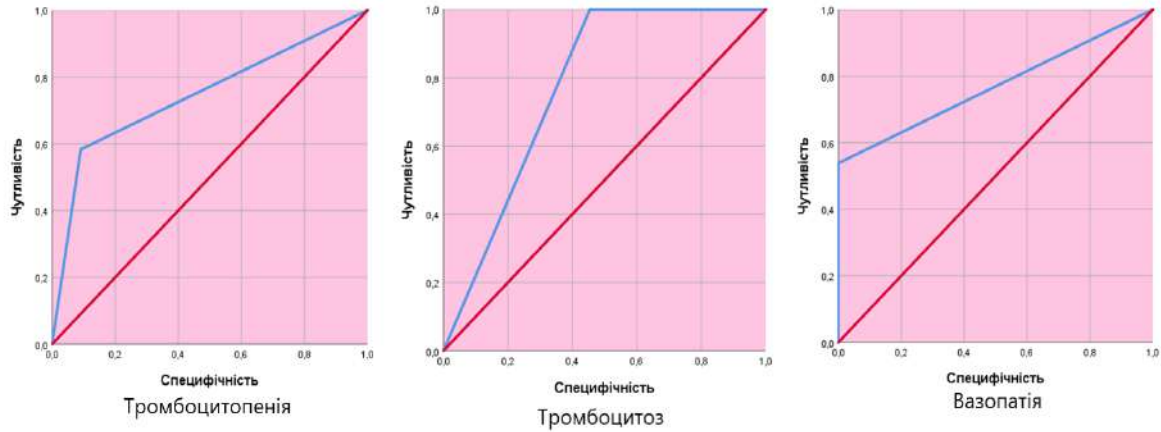
Існує вірогідний ризик розвитку тяжких порушень гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією, у дітей, зі значеннями ендотеліну-1 у сироватці крові в межах III–IV квантилю. Також наявний ризик розвитку легких порушень гемостазу за рівня ендотеліну-1 у межах I квантилю та середньотяжких – за його рівня в межах II квантилю (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Порівняння ризиків розвитку тяжких порушень гемостазу у дітей із герпетичною інфекцією за рівнем ендотеліну-1

Рівень ендотеліну-1, пг/мл	Легка та середня ступені тяжкості порушень гемостазу		Тяжка ступінь порушень гемостазу	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Тромбоцитопенія				
I кuartиль (менше 5,50)	2,374	1,284–3,060	1,592	0,741–3,074
II кuartиль (5,51–11,87)	1,834	1,341–2,159	1,829	0,174–2,963
III кuartиль (11,88–18,03)	1,921	0,296–3,748	1,852	1,592–2,847
IV кuartиль (більше 18,04)	1,233	0,735–2,035	3,737	1,493–6,048
Тромбоцитоз				
I кuartиль (менше 5,50)	1,406	1,133–1,939	1,158	0,238–1,769
II кuartиль (5,51–11,87)	2,108	1,324–3,725	0,958	0,553–1,487
III кuartиль (11,88–18,03)	0,951	0,334–1,566	3,005	1,231–5,730
IV кuartиль (більше 18,04)	0,884	0,369–1,453	4,290	3,650–5,734
Васкуліт				
I кuartиль (менше 5,50)	2,584	1,347–3,651	1,203	0,659–2,031
II кuartиль (5,51–11,87)	4,640	2,312–5,607	1,371	0,239–1,834
III кuartиль (11,88–18,03)	1,358	0,471–1,953	4,285	3,463–7,057
IV кuartиль (більше 18,04)	1,388	0,923–2,432	6,042	3,745–9,895

На рис. 5.8 зображено чутливість та специфічність визначення ендотеліну-1 як маркера тяжких порушень гемостазу у дітей, що перенесли вірусну інфекцію. Відповідно, у дітей із тромбоцитопеніями чутливість та специфічність визначення ендотеліну-1 становили 59,29 % та 60,02 % ($p=0,021$), у дітей із тромбоцитозом – 88,73 % та 91,84 % ($p=0,016$), а у дітей із васкулітами – 57,33 % та 64,01 % ($p=0,026$).



	Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % ДІ	
				Нижня межа	Верхня межа
Тромбоцитопенія	0,746	0,085	0,021	0,579	0,914
Тромбоцитоз	0,733	0,102	0,016	0,573	0,973
Васкуліт	0,769	0,099	0,026	0,576	0,963

Рис. 5.8. ROC-крива: чутливість та специфічність визначення ендотеліну-1 як маркера тяжких порушень гемостазу у дітей, що перенесли вірусну інфекцію.

5.3. Прогностичні фактори (тромбоцитарні індекси) розвитку порушення у системі гемостазу у дітей, що перенесли вірусну інфекцію

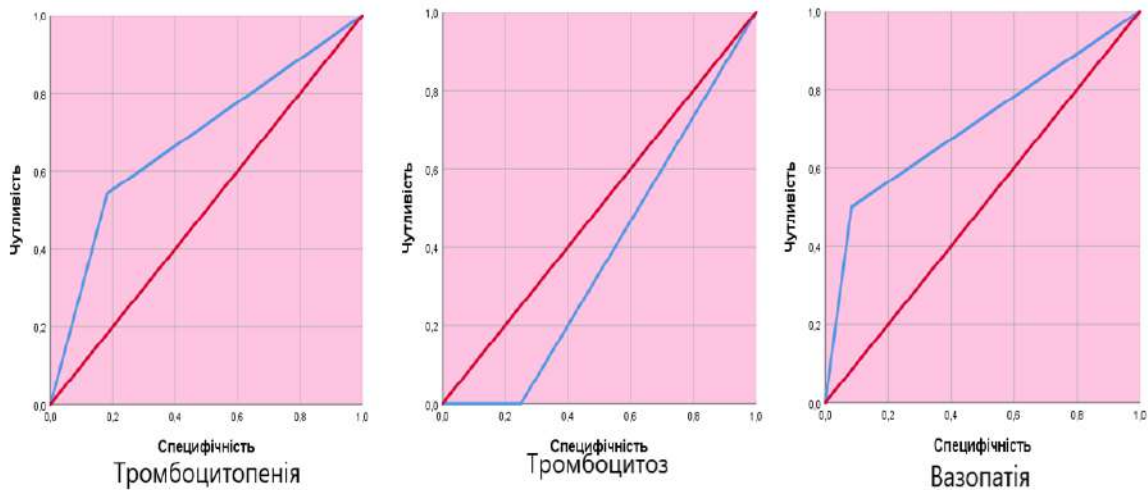
Ризик розвитку тяжкої тромбоцитопенії у дітей, які перенесли герпетичну інфекцію, існував за значення MPV у межах I–II кuartилів, а за його рівня в межах III–IV кuartилю відзначався ризик розвитку легкої тромбоцитопенії та середнього ступеня тяжкості. У пацієнтів із тромбоцитозом ризик розвитку тяжких порушень відзначався за рівня даного показника в межах III–IV кuartилю. Що стосується пацієнтів із васкулітами, то ризик розвитку тяжкого перебігу відзначався при рівні MPV у межах I–II кuartилів (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Порівняння ризиків розвитку тяжких порушень гемостазу у дітей із герпетичною інфекцією за рівнем МРV

Рівень МРV, fl	Легка та середня ступені тяжкості порушень гемостазу		Тяжка ступінь порушень гемостазу	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Тромбоцитопенія				
I кuartиль (менше 2,01)	0,736	0,375–1,820	4,576	2,983–9,356
II кuartиль (2,02–5,79)	1,372	0,834–1,867	3,246	2,073–7,487
III кuartиль (5,80–13,61)	3,512	1,525–4,875	1,398	0,532–1,869
IV кuartиль (більше 13,62)	1,849	0,987–2,368	1,593	0,849–1,850
Тромбоцитоз				
I кuartиль (менше 2,01)	1,274	0,872–1,947	1,374	0,981–1,631
II кuartиль (2,02–5,79)	2,105	1,495–3,759	1,276	0,579–1,583
III кuartиль (5,80–13,61)	1,364	0,683–1,928	2,450	1,867–4,575
IV кuartиль (більше 13,62)	1,857	0,992–2,750	4,735	3,720–6,371
Васкуліт				
I кuartиль (менше 2,01)	0,445	0,103–1,025	3,869	1,845–15,444
II кuartиль (2,02–5,79)	1,375	0,9402–1,963	1,974	1,086–3,581
III кuartиль (5,80–13,61)	2,549	1,073–5,272	1,347	0,379–2, 347
IV кuartиль (більше 13,62)	1,472	1,034–3,281	0,850	0,369–1,723

У дітей із тяжкими порушеннями гемостазу, що перенесли вірусну інфекцію, чутливість та специфічність визначення МРV різнилась від типів порушень, а саме: в дітей із тромбоцитопенією вони становили 48,90 % та 22,72 %, у дітей із тромбоцитозом – 15,83 % та 30,06 %, а в дітей із васкулітами – 51,93 % та 19,73 % (рис. 5.9).



	Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % ДІ	
				Нижня межа	Верхня межа
Тромбоцитопенія	0,680	0,095	0,051	0,493	0,867
Тромбоцитоз	0,375	0,175	0,436	0,033	0,717
Васкуліт	0,708	0,109	0,043	0,494	0,923

Рис. 5.9. ROC-крива: чутливість та специфічність визначення MPV як маркера тяжких порушень гемостазу у дітей, що перенесли вірусну інфекцію.

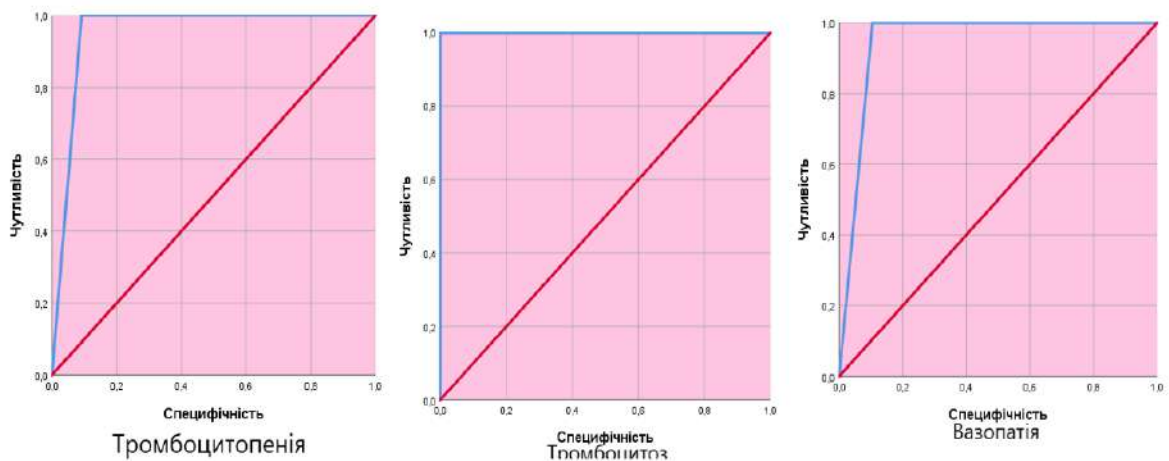
Встановлено, що при значеннях PCT у межах III–IV квантилю існував вірогідний ризик розвитку тяжких порушень гемостазу, а при його рівні в межах II квантилю – легких та середнього ступеня тяжкості (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Порівняння ризиків розвитку тяжких порушень у дітей із герпетичною інфекцією за рівнем РСТ

Рівень РСТ, %	Легка та середня ступені тяжкості порушень гемостазу		Тяжка ступінь порушень гемостазу	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Тромбоцитопенія				
I кuartиль (менше 0,24)	0,924	0,692–1,284	1,437	0,463–2,498
II кuartиль (0,25–0,54)	1,385	1,105–1,980	1064	0,148–2,048
III кuartиль (0,55–1,35)	1,872	0,350–3,201	1,495	1,294–2,491
IV кuartиль (більше 1,36)	0,724	0,327–1,569	2,460	1,395–5,410
Тромбоцитоз				
I кuartиль (менше 0,24)	0,985	0,705–2,105	1,137	0,472–2,950
II кuartиль (0,25–0,54)	1,566	1,047–3,281	1,416	0,451–3,461
III кuartиль (0,55–1,35)	1,548	0,709–3,283	2,348	1,786–7,283
IV кuartиль (більше 1,36)	0,910	0,718–1,740	4,002	1,348–10,384
Васкуліт				
I кuartиль (менше 0,24)	1,904	0,361 – 2,578	0,751	0,638–1,495
II кuartиль (0,25–0,54)	2,457	1,830 – 5,012	1,763	0,487–2,534
III кuartиль (0,55–1,35)	2,634	0,750 – 4,987	1,596	1,072–3,103
IV кuartиль (більше 1,36)	1,328	0,728 – 2,471	4,287	1,348–17,035

Чутливість та специфічність визначення РСТ у дітей із тяжкими порушеннями гемостазу, що перенесли вірусну інфекцію, становили 88,92 % та 74,91 % у пацієнтів із тромбоцитопеніями, 94,91 % та 90,18 % у пацієнтів із тромбоцитозом, 84,92 % та 90,51 % у пацієнтів із васкулітами (рис. 5.10).



	Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % ДІ	
				Нижня межа	Верхня межа
Тромбоцитопенія	0,955	0,037	0,0001	0,882	1,000
Тромбоцитоз	1,000	0,000	0,096	1,000	1,000
Васкуліт	0,947	0,045	0,003	0,858	1,000

Рис. 5.10. ROC-крива: чутливість та специфічність визначення PCT як маркера тяжких порушень гемостазу у дітей, що перенесли вірусну інфекцію.

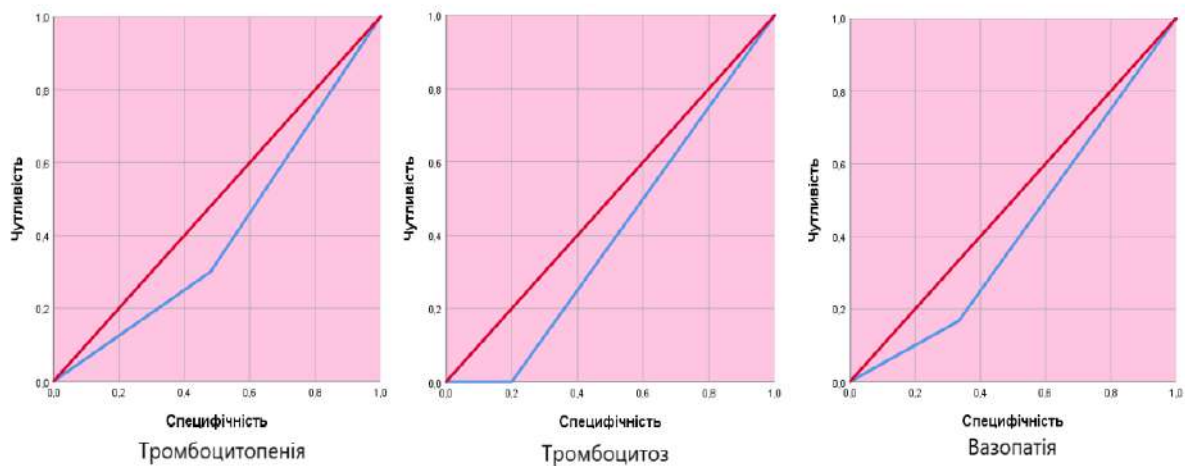
Визначено, що у дітей із тромбоцитопеніями та васкулітами існував вірогідний ризик розвитку тяжкого перебігу за значення PDW у межах I–II кuartилів, а легкого та середньотяжкого перебігу – за його рівня в межах III кuartилю. Стосовно пацієнтів із тромбоцитозом, то ризик розвитку тяжкого перебігу спостерігався за значень даного показника в межах III–IV кuartилю (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

Порівняння ризиків розвитку тяжких порушень гемостазу у дітей із герпетичною інфекцією за рівнем PDW

Рівень PDW, %	Легка та середня ступені тяжкості порушень гемостазу		Тяжка ступінь порушень гемостазу	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Тромбоцитопенія				
I кuartиль (менше 2,85)	0,905	0,187–3,743	3,586	1,347–8,324
II кuartиль (2,86–13,61)	0,663	0,146–1,503	1,586	1,032–2,011
III кuartиль (13,62–30,06)	1,487	1,055–2,054	0,782	0,218–1,349
IV кuartиль (більше 30,07)	1,498	0,883–2,472	1,939	0,750–2,687
Тромбоцитоз				
I кuartиль (менше 2,85)	1,460	0,517–2,974	2,439	0,857–6,080
II кuartиль (2,86–13,61)	2,586	1,585–3,058	1,567	0,387–3,563
III кuartиль (13,62–30,06)	1,372	0,916–1,853	1,905	1,495–2,372
IV кuartиль (більше 30,07)	1,796	0,873–1,657	2,006	1,585–3,698
Васкуліт				
I кuartиль (менше 2,85)	1,397	0,454–4,038	3,697	1,596–6,062
II кuartиль (2,86–13,61)	0,804	0,574–1,305	1,605	1,053–2,793
III кuartиль (13,62–30,06)	3,695	1,650–5,028	1,739	0,623–2,503
IV кuartиль (більше 30,07)	0,930	0,587–1,376	0,987	0,864–1,206

Чутливість та специфічність визначення PDW у дітей, що перенесли вірусну інфекцію з тяжкими порушеннями гемостазу, становили 49,02 % та 36,82 % у пацієнтів із тромбоцитопеніями, 21,63 % та 30,62 % у пацієнтів із тромбоцитозом, 36,74 % та 29,83 % у пацієнтів із васкулітами (рис. 5.11).



	Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % ДІ	
				Нижня межа	Верхня межа
Тромбоцитопенія	0,410	0,106	0,041	0,202	0,618
Тромбоцитоз	0,400	0,157	0,049	0,091	0,709
Васкуліт	0,417	0,131	0,052	0,160	0,674

Рис. 5.11. ROC-крива: чутливість та специфічність визначення PDW як маркера тяжких порушень гемостазу у дітей, що перенесли вірусну інфекцію.

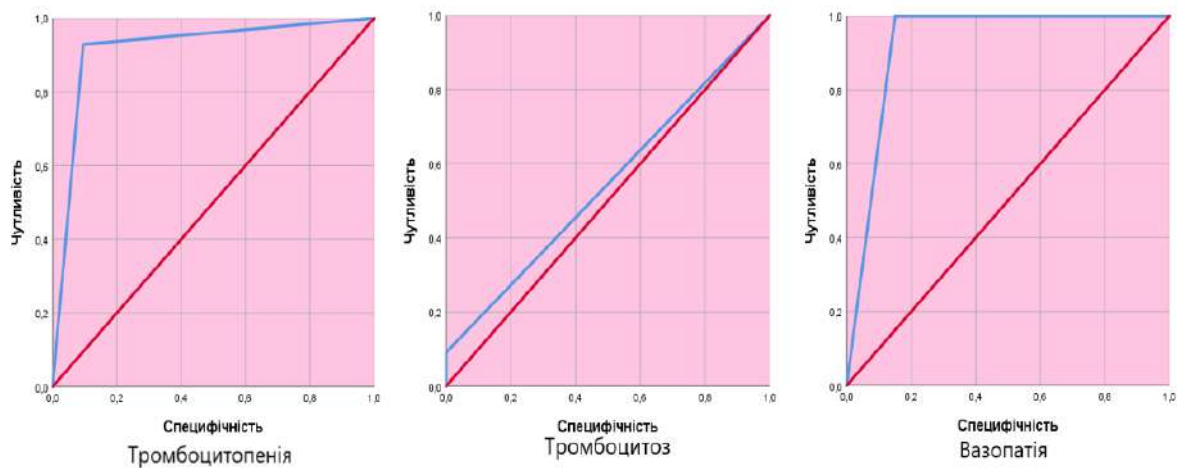
У пацієнтів зі значенням P-LCR у межах III–IV кuartилу існував вірогідний ризик розвитку тяжких тромбоцитопеній та васкулітів, а у дітей, які мали його рівень у межах II кuartилу – легких та середньотяжких порушень. У дітей, котрі мали тромбоцитоз із рівнем даного показника в межах I кuartилу, існував вірогідний ризик тяжкого перебігу (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

Порівняння ризиків розвитку тяжких порушень гемостазу у дітей із герпетичною інфекцією за рівнем P-LCR

Рівень P-LCR, %	Легка та середня ступені тяжкості порушень гемостазу		Тяжка ступінь порушень гемостазу	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Тромбоцитопенія				
I кuartиль (менше 3,11)	0,435	0,100–3,058	1,713	0,835–2,487
II кuartиль (3,12–24,93)	1,598	1,023–2,375	1,489	0,347–3,845
III кuartиль (24,94–53,07)	2,520	0,740–5,697	1,439	1,105–4,781
IV кuartиль (більше 53,08)	1,904	0,357–2,381	2,987	1,715–6,376
Тромбоцитоз				
I кuartиль (менше 3,11)	1,342	0,945–1,784	3,841	1,057–9,238
II кuartиль (3,12–24,93)	0,742	0,342–1,948	1,748	0,435–2,784
III кuartиль (24,94–53,07)	1,738	1,094–8,92	1,830	0,595–2,487
IV кuartиль (більше 53,08)	1,415	0,173–2,903	1,734	0,784–2,398
Васкуліт				
I кuartиль (менше 3,11)	1,531	0,420–2,983	1,546	0,729–2,103
II кuartиль (3,12–24,93)	1,347	1,106–1,962	0,803	0,231–1,589
III кuartиль (24,94–53,07)	0,975	0,894–2,012	1,916	1,357–2,637
IV кuartиль (більше 53,08)	0,909	0,438–1,517	2,463	1,747–5,048

Щодо чутливості та специфічності визначення P-LCR у дітей із порушеннями гемостазу, що перенесли вірусну інфекцію, то вони становили 88,03 % та 79,63 % у пацієнтів із тромбоцитопеніями, 18,63 % та 30,74 % у пацієнтів із тромбоцитозом, 83,91 % та 92,65 % у пацієнтів із васкулітами (рис. 5.12).



	Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % ДІ	
				Нижня межа	Верхня межа
Тромбоцитопенія	0,917	0,055	0,0001	0,809	1,000
Тромбоцитоз	0,545	0,119	0,702	0,312	0,779
Васкуліт	0,925	0,055	0,008	0,818	1,000

Рис. 5.12. ROC-крива: чутливість та специфічність визначення P-LCR як маркера тяжких порушень гемостазу у дітей, що перенесли вірусну інфекцію.

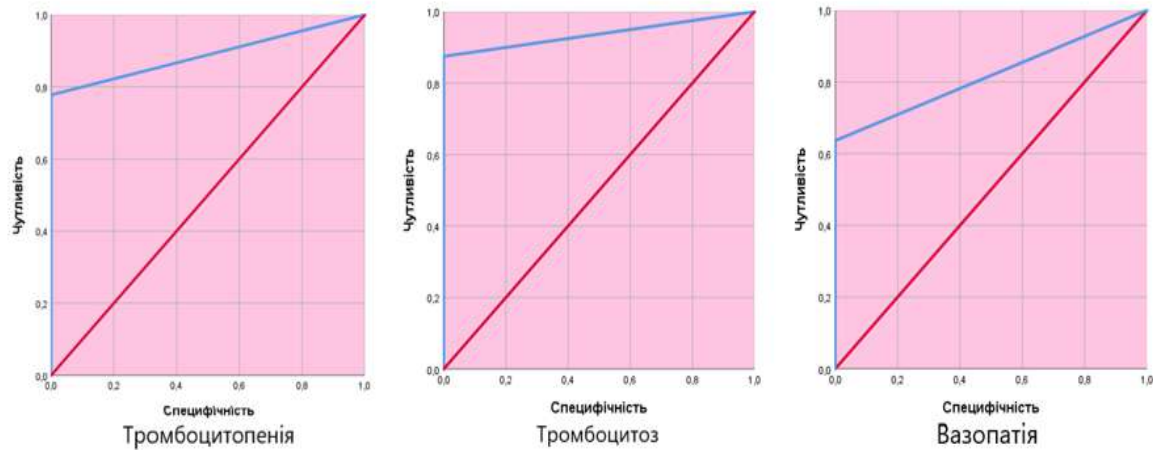
Встановлено, що за наявності поліморфізму V617F гена JAK2 у дітей із порушеннями гемостазу, існує вірогідний ризик розвитку тяжких тромбоцитопеній та васкулітів, а також тромбоцитозу. У дітей, котрі не мали даного поліморфізму, існував вірогідний ризик розвитку легких тромбоцитопеній, тромбоцитозу та вазопатій (табл. 5.13).

Таблиця 5.13

Порівняння ризиків розвитку тяжких порушень гемостазу у дітей із герпетичною інфекцією за наявності або ж відсутності поліморфізму V617F гена JAK2

	Відсутній поліморфізм V617F гена JAK2		Наявний поліморфізм V617F гена JAK2	
	OR	95 % ДІ	OR	95 % ДІ
Ступінь тяжкості тромбоцитопенії				
Легка	3,605	1,568–6,031	1,238	0,439–1,893
Середня	1,340	0,689–2,731	0,458	0,179–1,004
Тяжка	0,816	0,123–1,795	2,594	1,804–4,392
Ступінь тяжкості тромбоцитозу				
Легка	2,492	1,790–5,210	0,946	0,348–1,954
Середня	0,730	0,483–1,027	1,693	1,501–1,807
Тяжка	1,433	0,336–2,097	4,280	2,483–10,409
Ступінь тяжкості васкуліту				
Легка	2,409	1,548–4,903	1,567	0,958–2,003
Середня	1,348	0,347–2,370	1,734	0,365–2,382
Тяжка	1,350	0,570–2,104	4,130	1,930–7,347

Чутливість та специфічність визначення наявності чи відсутності поліморфізму V617F гена JAK2 як маркера тяжких порушень гемостазу у дітей, що перенесли вірусну інфекцію, була досить високою, що відображено на ROC-кривих щодо тромбоцитопенії, тромбоцитозу та васкуліту (рис. 5.13).



	Площа під кривою	Стандартна похибка	Асимптотичне значення	Асимптотичний 95 % ДІ	
				Нижня межа	Верхня межа
Тромбоцитопенія	0,889	0,086	0,002	0,721	1,000
Тромбоцитоз	0,938	0,070	0,001	0,800	1,000
Васкуліт	0,818	0,096	0,008	0,630	1,000

Рис. 5.13. ROC-криві: чутливість та специфічність визначення наявності поліморфізму V617F гена JAK2 як маркера тяжких порушень гемостазу у дітей, що перенесли вірусну інфекцію.

Резюме

Проведена оцінка прогностичних факторів розвитку порушень у системі гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією у дітей (таких як: прозапальні маркери, показники системи гемостазу, тромбоцитарні індекси), показала наявність факторів ризику тяжких порушень. Так, визначено, що у пацієнтів зі значенням СРП вище 15,76 мг/дл існував вірогідний ризик розвитку тяжких порушень, таких як тяжка тромбоцитопенія (OR 2,882 95 % ДІ 1,914–5,731), тяжкий тромбоцитоз (OR 3,406 95 % ДІ 1,489–7,103), тяжкий васкуліт (OR 2,914

95 % ДІ 1,025–5,032). Необхідно зазначити, що ризик розвитку легких та середніх порушень відзначався при значенні СРП у межах II квартилю: для тромбоцитопенії такий ризик становив OR 1,621 95 % ДІ 1,015–2,120, для тромбоцитозу – OR 1,318 95 % ДІ 1,008–1,693, для васкуліту – OR 1,530 95 % ДІ 1,038–2,101.

Встановлено, що у пацієнтів із порушеннями гемостазу при рівні ІЛ-1 у межах II квартилю існував вдвічі вищий вірогідний ризик розвитку порушень середнього ступеня тяжкості, аніж при рівнях ІЛ-1 у межах I квартилю. Також встановлено, що у дітей із рівнем ІЛ-1 вище 19,57 мг/дл існував вірогідний ризик розвитку тяжких порушень.

Встановлено, що у дітей із порушеннями гемостазу наявний високий ризик розвитку тяжких порушень за рівня ІЛ-6 вище 20,50 мг/дл (OR 2,589 95 % ДІ 1,748–3,664 у пацієнтів із тромбоцитопенією, OR 2,781 95 % ДІ 1,751–4,909 у пацієнтів із тромбоцитозом, OR 2,185 95 % ДІ 1,944–2,371 у пацієнтів із васкулітами). Варто зазначити, що у пацієнтів із васкулітами даний ризик був удвічі вищим, аніж у дітей із рівнем ІЛ-6 у межах II квартилю. У дітей із рівнем ІЛ-6 у межах II квартилю існував вірогідний ризик розвитку легкого та середньотяжкого перебігу порушень гемостазу.

Чутливість та специфічність визначення СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 у пацієнтів із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від типу порушень становила: для визначення СРП - 54,83% та 33,68 %, для ІЛ-1 – 59,75 % та 20,84 %, для ІЛ-6 – 60,36 % та 22,48 % відповідно у пацієнтів із тромбоцитопеніями, для СРП – 15,85 % та 36,85 %, для ІЛ-1 – 15,37 % та 22,43 %, для ІЛ-6 - 27,49 % та 20,95 % відповідно у пацієнтів із тромбоцитозом, для СРП 39,05 % та 37,95 %, для ІЛ-1 – 37,84 % та 19,48 %, для ІЛ-6 – 58,83 % та 30,84 % відповідно у пацієнтів із васкулітами.

Проведеним дослідженням встановлено, що у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, при рівні фібриногену вище 8,31 г/л існував вірогідний ризик розвитку тяжких тромбоцитопенії та тромбоцитозу (OR 6,157 95 % ДІ 4,510–8,124 та OR 5,093 95 % ДІ 3,947–9,834

відповідно) в 2,25 та 2,21 раза вищий, аніж при значеннях фібриногену на рівні III квартилю (OR 2,740 95 % ДІ 1,940–3,757 та OR 2,301 95 % ДІ 1,029–4,705 відповідно). Чутливість та специфічність визначення фібриногену як маркера тяжких порушень гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією у дітей, склали відповідно 92,04 % та 55,39 % у пацієнтів із тромбоцитопеніями, 96,82 % та 60,73 % у пацієнтів із васкулітами.

У пацієнтів із тромбоцитопеніями ризик розвитку тяжкого перебігу при рівні Д-димеру вище 8,13 мкг FEU/мл (OR 5,849, 95 % ДІ 3,840–8,751) був у 3,35 раза вищий, ніж при його значенні 4,79–8,12 мкг FEU/мл (OR 1,744, 95 % ДІ 1,048–2,250). Ризик розвитку тяжкого перебігу тромбоцитозу та васкуліту спостерігався при значенні Д-димеру 4,79–8,12 мкг FEU/мл і становив OR 3,025 95 % ДІ 2,604–6,754 та OR 2,849 95 % ДІ 1,937–4,962 відповідно. При тяжких тромбоцитопеніях чутливість та специфічність визначення Д-димеру становила 82,85 % та 60,36 %, а у пацієнтів із тяжкими васкулітами – відповідно 55,87 % та 76,19 %.

У дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, при рівні ендотеліну-1 вище 11,88 пг/мл існував вірогідний ризик розвитку тяжкого перебігу тромбоцитопенії, тромбоцитозу та васкуліту (OR 1,852 95 % ДІ 1,592–2,847, OR 3,005 95 % ДІ 1,231–5,730 та OR 4,285 95 % ДІ 3,463–7,057 відповідно). Також необхідно відзначити, що у пацієнтів із рівнем ендотеліну-1 у межах 5,50 пг/мл існував вірогідний ризик розвитку порушень гемостазу легкого та середнього ступеня тяжкості (OR 2,374 95 % ДІ 1,284–3,060, OR 1,406 95 % ДІ 1,133–1,939 та OR 2,584 95 % ДІ 1,347–3,651 відповідно для тромбоцитопенії, тромбоцитозу та васкуліту). Встановлено, що чутливість та специфічність визначення ендотеліну-1 як маркера тяжких порушень гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією, становив 59,29 % та 60,02 % у дітей із тромбоцитопеніями, 88,73 % та 91,84 % у дітей із тромбоцитозом, 57,33 % та 64,01 % у дітей із васкулітами.

Зниження показника MPV нижче 5,79 fl у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, був фактором ризику розвитку тяжких

порушень: OR 3,246 95 % ДІ 2,073–7,487, OR 1,974 95 % ДІ 1,086–3,581 відповідно у пацієнтів із тромбоцитопеніями та васкулітами. Що стосується дітей із тромбоцитозом, то у них при значенні MPV вище 5,80 fl ризик розвитку тяжких порушень становив OR 2,450 95 % ДІ 1,867–4,575 та був у 1,93 раза нижчим, аніж при його рівні більше 13,62 fl (OR 4,735 95 % ДІ 3,720–6,371).

Встановлено, що ризик розвитку легких та середнього ступеня порушень гемостазу відзначався вже при рівні PCT вище 0,55 %: OR 1,385 95% ДІ 1,105–1,980 у пацієнтів із тромбоцитопенією, OR 1,566 95 % ДІ 1,047–3,281 у пацієнтів із тромбоцитозом та OR 2,457 95 % ДІ 1,830–5,012 у пацієнтів із васкулітами. Показник PDW у дітей із тромбоцитопеніями та васкулітами був маркером ризику розвитку тяжких порушень при його зниженні менше 13,61 % (OR 1,586 95 % ДІ 1,032–2,011 та OR 1,605 95 % ДІ 1,053–2,793 відповідно).

Проведений аналіз показав, що у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, з наявністю поліморфізму V617F гена JAK2 існував вірогідний ризик розвитку тяжких порушень: OR 2,594 95 % ДІ 1,804–4,392 у дітей із тромбоцитопеніями, OR 4,280 95 % ДІ 2,483–10,409 у дітей із тромбоцитозом та OR 4,130 95 % ДІ 1,930–7,347 у дітей із васкулітами. Пацієнти, у яких не було виявлено поліморфізму V617F гена JAK2, мали ризик розвитку легких порушень гемостазу: OR 3,605 95 % ДІ 1,568–6,031 у дітей із тромбоцитопеніями, OR 2,492 95 % ДІ 1,790–5,210 у дітей із тромбоцитозом та OR 2,409 95 % ДІ 1,548–4,903 у дітей із васкулітами.

Матеріали цього розділу висвітлені в роботах автора [9, 46]

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Герпетичні інфекції у дитячій популяції є досить поширеними, а їх симптоми - досить неспецифічними. Поширеність захворювань, викликаних збудниками родини герпесвірусів є неоднорідною. До прикладу, захворюваність на *Varicella zoster* у дитячій популяції є низькою і становить 4,8 на 100 000 у віці 0-10 років та 7,8 на 100 000 у віці 11-20 років [79], а інфекції, спричинені вірусом простого герпесу, широко поширені серед людей у всьому світі [90, 91].

Герпесвіруси є ДНК-вмісними вірусами, чий геном налічує близько 235 500 пар основ, кодуючи приблизно 165 відкритих рамок зчитування. Їхній генетичний матеріал складається з двох унікальних ділянок – довгої та короткої, – оточених повторюваними послідовностями [136]. Після первинного зараження деякі герпесвіруси, зокрема цитомегаловірус та віруси простого герпесу, не елімінуються з організму, а залишаються в ньому на все життя, формуючи латентну інфекцію. Ці віруси виявляються в недиференційованих стовбурових клітинах (CD34+ і CD33+ мієлоїдних попередниках), а також у моноцитах CD14+ та дендритних клітинах, на які вони трансформуються [20].

Механізми, за допомогою яких герпесвіруси підтримують цю довічну латентність, ще не повністю з'ясовані. Однак відомо, що це пов'язано з їхньою здатністю уникати вродженої імунної відповіді господаря [34]. Ці віруси розробили складні стратегії для обходу імунного розпізнавання, синтезуючи цілий арсенал імуномодуючих молекул, відомих як імуноєвазини. Ці молекули спрямовані на порушення функцій Т-лімфоцитів та природних кілерів, що дозволяє вірусам зберігатися в організмі на постійній основі [23]. Такі інфекції можуть становити значну загрозу та призводити до небезпечних для життя ускладнень, особливо у пацієнтів з ослабленим імунітетом.

Саме тому метою нашого дослідження було визначення особливостей порушення в системі гемостазу у дітей внаслідок герпетичної інфекції, на підставі оцінки патогенетичної ролі маркерів інфекційно-запального процесу,

поліморфізму JAK2^{V617F} та визначення рівня ендотеліну-1 у сироватці крові обстежуваних дітей. Саме тому окреслені нами завдання дослідження склали: визначення частоти та характеру уражень системи гемостазу, індукованої герпетичною інфекцією, проведення співставлення активності захворювання та порушення в системі гемостазу, дослідження розподілу генотипів та алелей гена JAK2 та визначення рівня ендотеліну-1 у сироватці крові при індукованих герпетичною інфекцією порушеннях гемостазу, визначення мутацій JAK2^{V617F} при індукованих герпетичною інфекцією порушеннях гемостазу, оцінка характеру ураження системи гемостазу залежно від активності та тяжкості перебігу герпетичної інфекції, а також прогнозування ураження системи гемостазу при герпетичних захворюваннях.

Основою багатьох станів та захворювань є запалення, саме тому нами були оцінені основні маркери прозапальної відповіді, такі як СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6, з метою визначення активності процесу та його тяжкості. Проведене нами дослідження показало, що індикатори запального процесу варіювалися залежно від типу порушень гемостазу, спровокованих герпетичною інфекцією у дітей. Зокрема, рівні СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 були вищими у пацієнтів з тромбоцитозом і васкулітами порівняно з тими, хто мав тромбоцитопенію: для СРП різниця становила від 1,88 до 2,73 раза; для ІЛ-1 – від 1,21 до 1,51 раза; а для ІЛ-6 – від 1,65 до 2,62 раза.

Відомо, що показники запальної відповіді різняться залежно від тяжкості стану. Саме тому нами був проведений аналіз залежності показників СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 від ступеня тяжкості гемостатичних розладів, який виявив достовірні відмінності для кожного типу порушень. Так, у дітей з тяжкою тромбоцитопенією концентрації СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 перевищували відповідні значення, у дітей з легким перебігом тромбоцитопенії - у 2,22, 1,35 та 2,28 раза відповідно. Було встановлено вірогідний ($p \leq 0,04$) позитивний кореляційний зв'язок середньої сили ($r_{xy} = 0,572$ для СРП, $r_{xy} = 0,481$ для ІЛ-1, $r_{xy} = 0,503$ для ІЛ-6) між маркерами запалення та тяжкістю тромбоцитопенії.

Проведеними дослідженнями встановлено, що віруси родини герпесів впливають на продукцію прозапальних цитокінів, у тому числі ІЛ-1 та ІЛ-6, і змінюються залежно від ступеня тяжкості та виду супутніх захворювань [153, 158]. Саме тому нами і було проаналізовано залежність прозапальних цитокінів у дітей із різними видами порушень гемостазу, що були індуковані герпетичними збудниками.

Додатково було визначено, що у пацієнтів з тяжким тромбоцитозом значення СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 були вищими у 2,07, 1,74 та 2,91 раза відповідно, ніж у хворих з легким варіантом цього стану. Виявлено достовірний ($p \leq 0,003$) позитивний зв'язок - слабкий для СРП ($r_{xy}=0,184$) і середньої сили для ІЛ-1 ($r_{xy}=0,391$) та ІЛ-6 ($r_{xy}=0,476$) - між тяжкістю тромбоцитозу та рівнем лабораторних маркерів запального процесу.

Також дослідженням було встановлено, що у дітей із тяжкими васкулітами, спровокованими герпетичною інфекцією, концентрації СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 були вищими у 1,73, 1,51 та 2,36 раза відповідно, порівняно з їх значеннями у пацієнтів, які мали легкий перебіг вазопатій. Підтверджено наявність вірогідного ($p \leq 0,04$) позитивного кореляційного зв'язку середньої сили ($r_{xy}=0,342$ для СРП, $r_{xy}=0,497$ для ІЛ-1 та $r_{xy}=0,556$ для ІЛ-6) між показниками запальної активності та тяжкістю васкуліту.

За результатами оцінки прогностичних факторів розвитку герпес-індукованих гемостатичних порушень у дітей, включаючи прозапальні маркери, показники системи гемостазу та тромбоцитарні індекси, виявлено наявність факторів ризику для тяжких форм цих порушень. Так було встановлено, що у пацієнтів з рівнем СРП вище 15,76 мг/дл існував достовірний ризик розвитку таких серйозних станів, як тяжка тромбоцитопенія (OR 2,882, 95 % ДІ 1,914–5,731), тяжкий тромбоцитоз (OR 3,406, 95 % ДІ 1,489–7,103) та тяжкий васкуліт (OR 2,914, 95 % ДІ 1,025–5,032). Варто зазначити, що ризик виникнення легких та помірних порушень спостерігався при концентрації СРП у межах II квартилю: для тромбоцитопенії цей ризик становив (OR 1,621, 95 % ДІ 1,015–2,120), для

тромбоцитозу – (OR 1,318, 95 % ДІ 1,008–1,693), а для васкуліту – (OR 1,530, 95 % ДІ 1,038–2,101).

Дослідження показало, що у пацієнтів з порушеннями гемостазу, при рівнях ІЛ-1 у межах II квартилю, ризик розвитку порушень середнього ступеня тяжкості був удвічі вищим, ніж при рівнях ІЛ-1 у межах I квартилю. Також було встановлено, що у дітей з концентрацією ІЛ-1 вище 19,57 мг/дл існував значний ризик розвитку тяжких порушень.

Проведеним дослідженням встановлено високий ризик розвитку тяжких гемостатичних порушень у дітей за умови, що рівень ІЛ-6 перевищував 20,50 мг/дл (OR 2,589, 95 % ДІ 1,748–3,664 для пацієнтів з тромбоцитопенією; OR 2,781, 95 % ДІ 1,751–4,909 для пацієнтів з тромбоцитозом; OR 2,185, 95 % ДІ 1,944–2,371 для пацієнтів із васкулітами). Слід відзначити, що у пацієнтів із васкулітами цей ризик був удвічі вищим, ніж у дітей з рівнем ІЛ-6 у межах II квартилю. Водночас, у дітей з рівнем ІЛ-6 у межах II квартилю відзначався вірогідний ризик легкого та середньотяжкого перебігу гемостатичних порушень.

Чутливість та специфічність визначення СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 у пацієнтів із герпес-індукованими порушеннями гемостазу, залежно від типу порушень, були такими: у випадку тромбоцитопеній (СРП: чутливість 54,83 %, специфічність 33,68 %, ІЛ-1: чутливість 59,75 %, специфічність 20,84 % та ІЛ-6: чутливість 60,36 %, специфічність 22,48 %), у випадку тромбоцитозів (СРП: чутливість 15,85 %, специфічність 36,85 %, ІЛ-1: чутливість 15,37 %, специфічність 22,43 % та ІЛ-6: чутливість 27,49 %, специфічність 20,95 %) та у випадку васкулітів (СРП: чутливість 39,05 %, специфічність 37,95 %, ІЛ-1: чутливість 37,84 %, специфічність 19,48 % та ІЛ-6: чутливість 58,83 %, специфічність 30,84 %).

Запалення є каталізатором для запуску коагуляції, мета якої — обмежити поширення патогенів в організмі. Під час інфекцій цей захисний фізіологічний механізм, відомий як імунотромбоз, виникає внаслідок взаємодії між вродженим

імунітетом, тромбоцитами та ендотелієм. Ці компоненти діють синергічно, активуючи згортання крові та призводячи до утворення тромбів [51].

Надмірний імунотромбоз може спричинити патологічну гіперкоагуляцію [24]. Ця концепція набула особливої актуальності під час пандемії тяжкого гострого респіраторного синдрому, спричиненого коронавірусом 2 (COVID-19). Клінічна картина тяжкого перебігу COVID-19 часто характеризувалася поєднанням гіперзапалення та гіперкоагуляції [112].

На основі ретельного вивчення вищенаведених даних, дослідженням було проаналізовано значення показників системи гемостазу у дітей з герпес-індукованими порушеннями гемостазу і встановлено, що вони достовірно ($p \leq 0,05$) відрізнялися від таких у здорових дітей. Зокрема, ці відмінності становили 8,24 (для АЧТЧ), 0,85 (для ПТЧ), 1,72 (для фібриногену) та 7,22 (для Д-димеру) разів відповідно. Окрім того, була встановлена вірогідна різниця в цих показниках між пацієнтами з тромбоцитозом та тими, хто страждав на тромбоцитопенію або васкуліти: для АЧТЧ різниця становила 2,12 та 1,84 рази; для рівня фібриногену – 1,46 та 1,34; а для Д-димеру – 2,36 та 1,69 рази відповідно.

Аберантна активація вродженого імунітету та коагуляції також може відбуватися за відсутності інвазивних патогенів. Цей процес отримав назву тромбозапалення. Протягом останнього десятиліття тромбозапалення стало визнаним ключовим фактором у розвитку стерильного тромбозу, який може проявлятися у венозній, артеріальній та мікросудинній системах [51, 159].

Також нами було проведено аналіз показників системи гемостазу залежно від ступеня тяжкості гемостатичних порушень та виявлено, що вони демонстрували відмінності. Зокрема, у випадках легкої тромбоцитопенії значення АЧТЧ, ПТЧ, фібриногену та Д-димеру були нижчими в 1,27, 1,18, 1,19 та 1,41 рази відповідно, ніж у дітей з тяжкою формою тромбоцитопенії. Аналогічно, у пацієнтів з легким тромбоцитозом параметри гемостазу виявилися нижчими в діапазоні від 1,08 до 2,29 рази, порівняно з пацієнтами з тяжким тромбоцитозом. Відповідно, показники системи гемостазу у дітей, які

мали легкі васкуліти, були нижчими у 1,23–2,18 разів, ніж у групі з тяжкими васкулітами.

Аналіз результатів дослідження виявив, що у педіатричних пацієнтів з гемостатичними дисфункціями, спричиненими герпетичною інфекцією, рівень фібриногену понад 8,31 г/л корелював зі значно підвищеним ризиком виникнення серйозних тромбоцитопеній та тромбоцитозів. Цей ризик був у 2,25 та 2,21 разів вищим відповідно, порівняно з випадками, коли показник фібриногену знаходився в межах III квартилю (OR 6,157, 95 % ДІ 4,510–8,124 проти OR 2,740, 95 % ДІ 1,940–3,757 для тромбоцитопенії; та OR 5,093, 95 % ДІ 3,947–9,834 проти OR 2,301, 95 % ДІ 1,029–4,705 для тромбоцитозу). Оцінка фібриногену як індикатора тяжких герпес-індукованих порушень гемостазу у дітей показала чутливість 92,04 % та специфічність 55,39 % для пацієнтів з тромбоцитопеніями, а також 96,82 % чутливості та 60,73 % специфічності для пацієнтів з васкулітами.

При тромбоцитопеніях у пацієнтів спостерігалось 3,35-кратне зростання ризику тяжкого перебігу захворювання при рівні Д-димеру, що перевищував 8,13 мкг FEU/мл (OR 5,849, 95 % ДІ 3,840–8,751), порівняно зі значеннями в діапазоні 4,79–8,12 мкг FEU/мл (OR 1,744, 95 % ДІ 1,048–2,250). Для тромбоцитозу та васкуліту ризик тяжкого перебігу, асоційований зі значенням Д-димеру в діапазоні 4,79–8,12 мкг FEU/мл, становив (OR 3,025, 95 % ДІ 2,604–6,754) та (OR 2,849, 95 % ДІ 1,937–4,962) відповідно. У випадках тяжких тромбоцитопеній, чутливість та специфічність Д-димеру були 82,85 % та 60,36 %, а при тяжких васкулітах – 55,87 % та 76,19 % відповідно.

Між цитокінами та запальними процесами існують складні взаємозв'язки, де родина інтерлейкінів відіграє фундаментальну роль у розвитку системного запалення. Зокрема, такі цитокіни, як ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-8, регулярно виявляються та вимірюються (в пг/мл-1) у цільній крові при більшості системних запальних станів. Важливою ознакою системного запалення є патологічний коагуляційний потенціал. Дійсно, гіперкоагуляція часто спостерігається при багатьох

запальних станах, підкреслюючи тісний зв'язок між імунною системою та системою згортання крові [21].

Проведеним кореляційним аналізом взаємозалежності показників гемостазу та маркерів активності запального процесу було встановлено, що показники гемостазу, а саме АЧТЧ, ПТЧ, фібриноген та Д-димер, корелювали з рівнем маркерів запального процесу. Так, у дітей, у яких рівні СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 знаходилися в межах ІV кuartилію, значення наведених гемостатичних показників були вищими порівняно з тими, у кого вони були в межах І та ІІ кuartилів: для СРП – у 1,18–3,00 разів, для ІЛ-1 – у 1,27–3,38 разів, а для ІЛ-6 – у 1,32–4,34 разів.

Визначено наявність статистично значущого ($p \leq 0,026$) взаємозв'язку слабкої сили між показником АЧТЧ та маркерами активності запального процесу ($r_{xy}=0,163$, $r_{xy}=0,349$ та $r_{xy}=0,155$ відповідно). Також було встановлено достовірний ($p \leq 0,037$) позитивний зв'язок середньої сили між рівнями СРП, ІЛ-1, ІЛ-6 та значеннями фібриногену ($r_{xy}=0,392$, $r_{xy}=0,483$ та $r_{xy}=0,326$ відповідно), а також Д-димеру ($r_{xy}=0,261$, $r_{xy}=0,437$ та $r_{xy}=0,218$ відповідно) у дітей, інфікованих герпесвірусом.

Існує ряд досліджень, які вказують на роль ендотеліну-1 у порушенні функції судинного ендотелію за низки станів, включаючи серцево-судинні, респіраторні, ниркові та інші захворювання [162, 165, 166]. Також є повідомлення про його роль як медіатора ендотеліальної дисфункції при вірусних захворюваннях, таких як герпетичні інфекції, коронавірусна хвороба та ін. [163, 164]. Саме тому нами було проведено дослідження рівня ендотеліну-1 у обстежених дітей та встановлено його роль у ступені тяжкості станів та впливу на ускладнення.

Проведене дослідження продемонструвало, що концентрація ендотеліну-1 у сироватці крові дітей з порушеннями гемостазу, спричиненими герпетичною інфекцією, була у 4,68 разів вищою, ніж у здорових дітей. Крім того, було виявлено, що рівні ендотеліну-1 були статистично значуще вищими у пацієнтів

з васкулітом порівняно з тими, хто мав тромбоцитопенію чи тромбоцитоз, – у 1,38 та 1,65 рази відповідно.

Також було зафіксовано, що рівні ендотеліну-1 варіювалися залежно від ступеня тяжкості гемостатичних розладів. Зокрема, у дітей з легкими порушеннями гемостазу його рівні були нижчими, ніж у дітей з тяжкими формами: при тромбоцитопенії – у 1,46 рази, при тромбоцитозі – у 1,36 рази, а при васкулітах – у 1,22 рази. Встановлено достовірний ($p=0,001$) позитивний кореляційний зв'язок середньої сили ($r_{xy}=0,536$) між тяжкістю васкуліту та рівнем ендотеліну-1.

У дітей з гемостатичними розладами, викликаними герпетичними інфекціями, концентрація ендотеліну-1 вище 11,88 пг/мл була асоційована з імовірним ризиком розвитку тяжких форм тромбоцитопенії (OR 1,852, 95 % ДІ 1,592–2,847), тромбоцитозу (OR 3,005, 95 % ДІ 1,231–5,730) та васкуліту (OR 4,285, 95 % ДІ 3,463–7,057). Важливо також відзначити, що у пацієнтів з рівнем ендотеліну-1 до 5,50 пг/мл, спостерігався достовірний ризик виникнення легких та помірних порушень гемостазу: для тромбоцитопенії (OR 2,374, 95 % ДІ 1,284–3,060), для тромбоцитозу (OR 1,406, 95 % ДІ 1,133–1,939) та для васкуліту (OR 2,584, 95 % ДІ 1,347–3,651). Чутливість та специфічність ендотеліну-1 як маркера тяжких герпес-індукованих гемостатичних порушень у дітей були встановлені на рівні 59,29 % та 60,02 % для тромбоцитопеній, 88,73 % та 91,84 % для тромбоцитозів, а також 57,33 % та 64,01 % відповідно для вазопатій.

Виявлено, що показники системи гемостазу змінювались залежно від рівнів ендотеліну-1. Зокрема, у дітей з рівнем ендотеліну-1 у межах IV квартилю значення АЧТЧ, ПТЧ, фібриногену та Д-димеру виявилися вищими у 1,34, 1,55, 1,89 та 3,64 рази відповідно, порівняно з тими, у кого рівень ендотеліну-1 знаходився в межах I квартилю. Було встановлено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між концентрацією ендотеліну-1 та значеннями фібриногену ($r_{xy}=0,406$; $p=0,003$), а також Д-димеру ($r_{xy}=0,398$; $p=0,011$) у дітей з порушеннями гемостазу, спричиненими герпетичною інфекцією.

Зазначено, що рівні маркерів запального процесу варіювалися залежно від концентрації ендотеліну-1. У пацієнтів з показниками ендотеліну-1 на рівнях III–IV квартилів, значення СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 були достовірно вищими, ніж у пацієнтів з рівнем ендотеліну-1 у межах I квартилю. Ці відмінності становили: для СРП – від 2,08 до 2,45 раза, для ІЛ-1 – від 2,11 до 2,89 раза, а для ІЛ-6 – від 3,01 до 3,56 раза.

Вірусні інфекції нерідко викликають реактивний тромбоцитоз – стан, при якому спостерігається підвищена активність тромбоцитів. Це явище особливо поширене серед немовлят та дітей. У педіатричній практиці часто помічають тромбоцити різних розмірів, що є наслідком посиленого вироблення прозапальних цитокінів. Ці цитокіни відіграють ключову роль у залученні лейкоцитів до осередку інфекції, забезпечуючи імунну відповідь організму [152].

Для оцінки підвищеної активності тромбоцитів у лабораторних умовах використовуються тромбоцитарні індекси. До них належать: тромбокрит (РСТ), середній об'єм тромбоцитів (MPV), ширина розподілу тромбоцитів (PDW) та кількість гігантських тромбоцитів (P-LCR). Ці показники швидко й легко визначаються за допомогою гематологічних аналізаторів під час проведення загального аналізу крові. Таке дослідження доступне в більшості медичних закладів, навіть у країнах, що розвиваються [82, 152].

Проведені дослідження (Nelson і Kehl) показали, що під час гострої інфекції відбувається споживання тромбоцитів, що супроводжується збільшенням MPV. Veschi та співавтори зазначили, що MPV на ранніх стадіях сепсису має значне прогностичне значення. У пацієнтів, які померли, спостерігалось зростання MPV протягом періоду госпіталізації, на відміну від тих, хто вижив. У новонароджених із сепсисом Guida та співавтори зафіксували низький рівень тромбоцитів та підвищення MPV. Крім того, Patrick та співавтори продемонстрували, що у новонароджених з пізнім початком сепсису (бактеріємія, що розвинулася після третього дня життя) спостерігалось різке збільшення MPV та PDW [55].

Проведений нами аналіз тромбоцитарних індексів у дітей з герпес-індукованими порушеннями гемостазу продемонстрував значущі відмінності порівняно зі здоровими дітьми: MPV – в 1,96 раза, PCT – у 4,57 раза, PDW – у 2,39 раза та P-LCR – в 1,71 раза. Крім того, були виявлені зміни тромбоцитарних індексів у пацієнтів з різними типами порушень гемостазу. Так, MPV був вищим в 1,67–3,36 раза у пацієнтів з тромбоцитозом, але нижчим у 2,03–3,36 раза у пацієнтів з васкулітами порівняно з іншими гемостатичними порушеннями. Показник PDW був достовірно вищим у діапазоні 3,95–4,26 раза у дітей з тромбоцитозом, тоді як P-LCR був нижчим у 3,88–3,96 раза також у пацієнтів з тромбоцитозом.

Було встановлено наявність вірогідної різниці в тромбоцитарних індексах залежно від ступеня тяжкості порушень. Індекс PCT виявився вищим у 1,59–3,00 раза у пацієнтів з тяжкими гемостатичними порушеннями порівняно з тими, хто мав легкий перебіг. MPV та PDW у дітей з тяжкими тромбоцитопеніями та васкулітами були нижчими у 2,28–2,87 та 2,27–2,90 раза відповідно, ніж у дітей з легким перебігом цих порушень. Натомість, у дітей з тяжким тромбоцитозом ці показники (MPV та PDW) були вищими в 1,68 та 1,41 раза відповідно. P-LCR у дітей з тяжким тромбоцитозом виявився нижчим у 4,57 раза порівняно з легким тромбоцитозом, тоді як у дітей з тяжкими тромбоцитопеніями та васкулітами він був вищим у 1,44 та 1,37 раза відповідно порівняно з легкими варіантами цих станів.

Проведеним нами дослідженням встановлено, що зниження показника MPV нижче 5,79 fl у дітей з порушеннями гемостазу, що були індуковані герпетичними інфекціями, виявилось фактором ризику для розвитку тяжких станів. Це стосувалося пацієнтів з тромбоцитопеніями (OR 3,246, 95 % ДІ 2,073–7,487) та васкулітами (OR 1,974, 95 % ДІ 1,086–3,581). Щодо дітей з тромбоцитозом, ризик розвитку тяжких порушень при MPV вище 5,80 fl становив (OR 2,450, 95 % ДІ 1,867–4,575), що було в 1,93 раза нижче порівняно з випадками, коли його рівень перевищував 13,62 fl (OR 4,735, 95 % ДІ 3,720–6,371).

Встановлено, що ризик виникнення легких та середнього ступеня порушень гемостазу асоціювався з рівнем PCT вище 0,25 %: для тромбоцитопенії (OR 1,385, 95 % ДІ 1,105–1,980), для тромбоцитозу (OR 1,566, 95 % ДІ 1,047–3,281) та для вазопатій (OR 2,457, 95 % ДІ 1,830–5,012). Показник PDW у дітей з тромбоцитопеніями та васкулітами виступав маркером підвищеного ризику розвитку тяжких порушень при його значенні менше 13,61 % (OR 1,586, 95 % ДІ 1,032–2,011 та OR 1,605, 95 % ДІ 1,053–2,793 відповідно).

У проведених дослідженнях MPV асоціювався із запальними станами, зокрема, з кволістю, гіпотиреозом, діабетичною хворобою нирок, ревматоїдним артритом. Крім того, MPV має зв'язок з прогнозом у пацієнтів, які перебувають на інтенсивній терапії [19, 29, 74, 78, 143]. PDW, у свою чергу, пов'язана із запальними процесами при таких захворюваннях, як діабетична нефропатія, синдром подразненого кишечника та аутоімунний гепатит [13, 17, 148].

Численні дослідження підтверджують, що тромбоцити, окрім їхньої ключової ролі у гемостазі та коагуляції, відіграють значну роль у запальній відповіді на вірусні інфекції. Така протромботична відповідь характеризується зміною функції тромбоцитів, яка супроводжується зміною їхньої морфології. Зокрема, більші тромбоцити містять щільніші гранули та продукують більшу кількість цитокінів. Їхня роль найбільш виражена у гострій фазі інфекції [61, 82].

У пацієнтів з рівнем CRP у межах IV квартилю значення MPV та PDW були нижчими у 3,15 та 3,67 раза відповідно, ніж у пацієнтів з рівнем CRP у межах I квартилю. Також було визначено, що PCT та P-LCR відрізнялися у пацієнтів з рівнями CRP у межах I та IV квартилів у 2,08 та 1,47 раза відповідно. Встановлено негативний кореляційний зв'язок між MPV та рівнями CRP ($r_{xy} = -0,501$ ($p = 0,003$)), ІЛ-1 ($r_{xy} = -0,284$ ($p = 0,02$)) та ІЛ-6 ($r_{xy} = -0,308$ ($p = 0,014$)). Крім того, виявлено позитивний взаємозв'язок між показником PCT та рівнем ІЛ-1 ($r_{xy} = 0,371$ ($p = 0,012$)), а також між показником P-LCR та рівнем ІЛ-1 ($r_{xy} = 0,297$ ($p = 0,017$)).

Насамкінець, було встановлено, що тромбоцитарні індекси достовірно змінювалися залежно від рівнів ендотеліну-1. Зокрема, показники MPV та PDW були нижчими у 2,26–3,03 та 2,29–2,86 рази відповідно у пацієнтів з рівнем ендотеліну-1 у межах III–IV кuartилів, порівняно з пацієнтами, у яких рівень ендотеліну-1 знаходився в межах I кuartилію. Водночас, показники PCT та P-LCR були вищими в 1,85–2,11 та 1,38–1,54 рази відповідно у пацієнтів з рівнем ендотеліну-1 у межах III–IV кuartилів порівняно з тими, хто мав його рівні в межах I кuartилію.

Визначено негативний кореляційний зв'язок між показниками MPV та PDW і рівнем ендотеліну-1 ($r_{xy}=-0,206$ ($p=0,034$) та $r_{xy}=-0,109$ ($p=0,012$) відповідно), а також позитивний взаємозв'язок між показниками PCT та P-LCR і рівнем ендотеліну-1 ($r_{xy}=0,186$ ($p=0,021$) та $r_{xy}=0,266$ ($p=0,017$) відповідно).

Янус-кінази (JAK), як нерцепторні тирозинкінази, відіграють центральну роль у клітинній сигналізації, регулюючи численні біологічні процеси, включаючи імунну відповідь, розвиток та диференціацію клітин [59]. Багато прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкіни (зокрема, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-9, IL-12, IL-13, IL-15, IL-23) та гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF), передають свої сигнали через шлях JAK. Ця участь робить інгібування JAK привабливою стратегією для лікування запальних захворювань [126].

Ген Janus kinase 2 (JAK2) кодує важливу тирозинкіназу, життєво необхідну для клітинного росту та поділу [111]. Ключовою проблемою є поліморфізм JAK2^{V617F}, соматичне порушення з посиленням функції, що призводить до неконтрольованого розмноження гемопоетичних клітин. Цей поліморфізм є значним фактором у розвитку різних мієлопроліферативних новоутворень (МПН), зокрема вони виявляються у понад 95 % пацієнтів з поліцитемією [14, 141].

Крім того, дисрегульована сигналізація, спричинена активаційними поліморфізмами (GOF) в JAK, є основною причиною багатьох неопластичних станів, включно з МПН [59]. Нещодавній успіх інгібіторів JAK у терапії обох

цих категорій захворювань підкреслює критичну важливість глибокого розуміння механізмів сигналізації JAK-STAT для клінічної імунології [127]. Варто відзначити, що JH2 є ключовою ділянкою для клінічно значущих мутацій JAK. Наприклад, соматичний поліморфізм JAK2^{V617F} в екзоні 14 викликає постійну активацію JAK2, незалежну від ліганда, і є основною причиною більшості випадків поліцитемії (понад 95 %), а також значної частини есенціальної тромбоцитемії та первинного мієлофіброзу (понад 50 %) [58].

Проведене нами дослідження показало, що серед дітей із порушеннями системи гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, кількість пацієнтів з виявленою мутацією JAK2^{V617F} перевищувала групу без неї у 2,23 раза. При аналізі вікових груп, у сегменті 6-11 років частка дітей без поліморфізму JAK2^{V617F} була у 2,09 раза більшою, ніж тих, хто мав її, тоді як в інших вікових категоріях переважали пацієнти з наявною мутацією JAK2^{V617F}. Щодо статевого розподілу, у групі дітей з герпес-індукованими порушеннями гемостазу та виявленою мутацією JAK2^{V617F} спостерігалось в 1,55 раза більше осіб чоловічої статі. Натомість, у групі без цього поліморфізму кількість осіб жіночої статі була у 2,09 раза більшою.

Встановлено, що тромбоцитоз був присутній у 93,33 % випадків, а васкуліт виявлявся у 6,25 раза частіше серед дітей з мутацією JAK2^{V617F}. Порівняно з групою дітей без виявленого поліморфізму, пацієнтів з тромбоцитопенією та наявною мутацією JAK2^{V617F} було в 1,93 раза менше.

Випадки герпес-індукованих порушень гемостазу, які не супроводжувалися ускладненнями, відзначалися у 6,5 раза частіше у дітей без поліморфізму JAK2^{V617F}. Такі ускладнення, як кровотечі та інші прояви геморагічного синдрому, реєструвалися у 3,12 раза частіше у дітей з наявною мутацією JAK2^{V617F}. Підтверджено достовірний ризик розвитку ускладнень у дітей з мутацією JAK2^{V617F} (OR – 6,042; 95 % ДІ 2,009–11,733).

Проведений аналіз продемонстрував, що у дітей з герпес-індукованими порушеннями гемостазу, які є носіями поліморфізму JAK2^{V617F}, відзначався достовірний ризик розвитку тяжких форм порушень. Зокрема, для

тромбоцитопеній цей ризик становив (OR 2,594, 95 % ДІ 1,804–4,392), для тромбоцитозів – (OR 4,280, 95 % ДІ 2,483–10,409), а для вазопатій – (OR 4,130, 95 % ДІ 1,930–7,347). Натомість, пацієнти без виявленого поліморфізму $JAK2^{V617F}$ мали вірогідний ризик розвитку легких форм гемостатичних порушень: (OR 3,605, 95 % ДІ 1,568–6,031) при тромбоцитопеніях, (OR 2,492, 95 % ДІ 1,790–5,210) при тромбоцитозах та (OR 2,409, 95 % ДІ 1,548–4,903) при васкулітах.

У групі дітей, де було виявлено поліморфізм $JAK2^{V617F}$, кількість пацієнтів з вірусом простого герпесу 1 та 2 типу (HSV 1 та 2) була вищою в 1,81 раза.

З метою визначити зміни маркерів активності запального процесу у дітей із/без поліморфізму $JAK2^{V617F}$ було встановлено, що концентрація СРІ була в 1,79 раза вищою у пацієнтів з мутацією V617F гена $JAK2$. Рівні прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1 та ІЛ-6, також виявилися вищими у дітей з виявленою мутацією $JAK2^{V617F}$ – у 1,57 та 2,44 раза відповідно.

Окремі параметри системи гемостазу, зокрема АЧТЧ, фібриноген та Д-димер, були вищими у 1,54, 1,41 та 1,71 раза відповідно у дітей з порушеннями системи гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, та наявною мутацією $JAK2^{V617F}$, порівняно з тими, хто не мав цього поліморфізму.

Рівень ендотеліну-1 також був вищим у 1,35 раза у пацієнтів з мутацією $JAK2^{V617F}$ порівняно з дітьми без цього поліморфізму.

У дітей, які мали порушення системи гемостазу, індуковані герпетичною інфекцією, та були носіями поліморфізму V617F гена $JAK2$, показники тромбоцитарних індексів відрізнялися від тих, хто не мав цього поліморфізму. Зокрема, значення MPV були нижчими в 1,70 раза, а PDW – в 1,98 раза. Натомість, показники PCT виявилися вищими в 1,82 раза, а P-LCR – у 1,62 раза у порівнянні з пацієнтами без згаданого поліморфізму.

Таким чином, проведеним нами дослідженням визначено певні особливості порушення в системі гемостазу у дітей, індукованих герпетичними інфекціями, шляхом здійснення оцінки маркерів інфекційно-запального процесу, таких як СРІ, ІЛ-1 та ІЛ-6. Проведено визначення рівня ендотеліну-1

у сироватці крові та проаналізовано його значення як одного з показників тяжкості порушень у системі гемостазу, індукованих герпетичними інфекціями. Встановлено прогностичну цінність тромбоцитарних індексів у визначенні тяжкості порушень гемостазу та активності запального процесу. Визначено роль поліморфізму JAK2^{V617F} у прогнозуванні тяжкості порушень системи гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією, а також її роль у розвитку ускладнень.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі відповідно до поставленої мети проведено визначення особливостей порушення в системі гемостазу, що індукованих герпетичною інфекцією у дітей, на підставі оцінки патогенетичної ролі маркерів інфекційно-запального процесу, поліморфізму V617 f гена JAK2 та визначення рівня ендотеліну-1 в сироватці крові. Варто відзначити, що близько 16% усіх вірусних респіраторних інфекцій асоційовані саме з герпесвірусами, і щороку в Україні реєструється близько 120–150 тисяч випадків серед дитячого населення, що є потужним тригером імунозапальних процесів, котрі безпосередньо впливають на судинну стінку та механізми згортання крові.

1. Серед обстежених нами дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, питома вага осіб із тромбоцитопенією, тромбоцитозом та васкулітами була рівнозначною, причому кількість пацієнтів із легким перебігом усіх видів порушень, різнилась у межах 14,29–8 8,46 % від тих, що мали середньотяжкий та тяжкий перебіг. Діти, які мали тромбоцитопенію, удвічі частіше були інфіковані вірусами CMV та EBV, аніж іншими збудниками, як і пацієнти, які мали тромбоцитоз та васкуліти – HSV ½ типу. Окрім того, встановлено наявність вірогідного взаємозв'язку між тяжкістю порушень та рівнем маркерів активності запального процесу, а саме: тяжкість тромбоцитопенії, тромбоцитозу, васкуліту та рівнів СРП, ІЛ-1 та ІЛ-6 ($r_{xy}=0,481-0,572$ ($p\leq 0,04$), $r_{xy}=0,184-0,476$ ($p\leq 0,003$), $r_{xy}=0,342-0,556$ ($p\leq 0,04$)).
2. Рівні ендотеліну-1 в сироватці крові у дітей із порушеннями системи гемостазу, вірогідно ($p\leq 0,05$) різнились від показників здорових дітей, а також від тяжкості порушень: у пацієнтів із тяжкими порушеннями даний показник був на 46,45 %, 36,07 % та 22,18 % вищим відповідно при тромбоцитопенії, тромбоцитозі та васкуліті. Тромбоцитарні індекси у

дітей із порушеннями системи гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, вірогідно ($p \leq 0,05$) різнилися від показників практично здорових дітей в 1,71–4,57 рази. Показники MPV, PCT, PDW та P-LCR різнились залежно від типу порушень та їх тяжкості: у дітей із тяжкими порушеннями - різниця у наведених індексах становила 29,02–66,66 % порівняно із дітьми, які мали легкі порушення. Доведено вірогідний ризик розвитку тяжких порушень при рівні ендотеліну-1 вище 11,88 пг/мл (OR 1,852, 95 % ДІ 1,592–2,847), (OR 3,005, 95 % ДІ 1,231–5,730) та (OR 4,285, 95 % ДІ 3,463–7,057) відповідно у дітей із тромбоцитопенією, тромбоцитозом та васкулітом. У дітей із тромбоцитопенією та васкулітом при зниженні показника MPV нижче 5,79 fl існував вірогідний ризик розвитку тяжкого перебігу (OR 3,246, 95 % ДІ 2,073–7,487), (OR 1,974, 95 % ДІ 1,086–3,581), а у дітей із тромбоцитозом – при значенні MPV вище 5,80 fl (OR 2,450, 95 % ДІ 1,867–4,575).

3. Питома вага дітей із порушеннями системи гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, та наявною мутацією гена $JAK2^{V617F}$ у групі пацієнтів із тромбоцитозом була в 1,75 та 7 разів більшою, ніж у групі пацієнтів із тромбоцитопеніями та васкулітами. Наявність поліморфізму гена $JAK2^{V617F}$ є фактором ризику розвитку тяжких порушень гемостазу, зокрема, у пацієнтів із тромбоцитопенією цей ризик становив (OR 2,594, 95 % ДІ 1,804–4,392), у дітей із тромбоцитозом – (OR 4,280, 95 % ДІ 2,483–10,409), а у дітей із васкулітами – (OR 4,130, 95 % ДІ 1,930–7,347).
4. Встановлений вірогідний ризик розвитку тяжкого перебігу порушень гемостазу у дітей із значенням ендотеліну-1 вище 11,88 пг/мл: (OR 1,852, 95 % ДІ 1,59–2,847) у пацієнтів із тромбоцитопенією, (OR 3,005, 95 % ДІ 1,231–5,730) у пацієнтів із тромбоцитозом та (OR 4,285, 95 % ДІ 3,463–7,057) у пацієнтів із васкулітами. Доведено вірогідність розвитку тяжких порушень у дітей із тромбоцитозом (OR 4,280, 95 % ДІ 2,483–10,409) та (OR 4,130, 95 % ДІ 1,930–7,347) у дітей із васкулітами, що мали поліморфізм гена $JAK2^{V617F}$.

5. При відповідних змінах тромбоцитарних індексів існує вірогідний ризик розвитку тяжких порушень гемостазу: у пацієнтів із тромбоцитопенією зниження показників MPV (OR 3,246, 95 %ДІ 2,073–7,487) та PDW (OR 3,586, 95 %ДІ 1,347–8,324); у дітей із тромбоцитозом зростання показників MPV (OR 2,450, 95 %ДІ 1,867–4,575) та зниження P-LCR (OR 3,841, 95 % ДІ 1,057–9,238); у дітей із васкулітами зміни показників PDW (OR 3,697, 95 %ДІ 1,596–6,062) та PCT (OR 2,457, 95 % ДІ 1,830–5,012).

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

В практичній діяльності лікаря слід враховувати, що існують фактори ризику тяжкого перебігу порушень гемостазу у дітей, що індукованих герпетичними інфекціями, а саме:

- вміст СРП вище 15,76 мг/дл, ІЛ-1 вище 19,57 мг/дл, ІЛ-6 вище 11,53 мг/дл;
- фібриногену вище 6,34 г/л, Д-димеру вище 4,79 мкг FEU/мл
- ендотеліну-1 вище 11,88 пг/мл;
- рівень MPV менше 5,79 fl, PCT вище 0,55 %, PDW менше 13,61 % та P-LCR вище 24,94 %.

Також нашим дослідженням встановлено, що діти, які мали порушення гемостазу, що індуковані герпетичними інфекціями, та поліморфізм гена JAK2^{V617F} були у групі ризику за розвитком ускладненого перебігу захворювань (OR 6,042, 95 % ДІ 2,009–11,733).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Дудник В. & Кузь О. (2025) Аналіз тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, та їх зв'язок із показниками активності запального процесу. *Проблеми клінічної педіатрії*, (3 (69)), 79-84 <https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.69.79-84>
2. Кузь О.В. (2025). Вміст окремих маркерів активності запального процесу залежно від типу та тяжкості порушень гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією в дітей. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 29 (3), 431-434.
3. Кузь О.В. (2025). Особливості розвитку порушень в системі гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією у дітей. Тези Науково – практична конференція "Наука сьогодення: сталий розвиток, технології та інновації» 30-31 травня 2025 року, Дніпро, Україна, с. 57
4. Кузь О.В. (2023). Тромбоцитопенія асоційована з герпетичною інфекцією. Доповідь. Тези XX Науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2023». Вінниця, Україна, с. 610.
5. Кузь О.В. (2025). Вміст окремих маркерів активності запального процесу залежно від типу порушень гемостазу та їх тяжкості у дітей із герпетичною інфекцією. Тези X Міжнародна науково-практична конференція «Science In The Modern World: Innovations And Challenges». 15-17 травня 2025 року, Торонто, Канада, с. 99-103.
6. Кузь О.В. (2025). Аналіз лабораторних показників у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від наявності мутації V617F гена JAK2. Тези XI Міжнародна науково-практична конференція Science and technology: challenges, prospects and innovations. 19-21 червня 2025 року, Осака, Японія, с. 33-38

7. Кузь О.В. (2025) Аналіз клініко-параклінічних ознак порушень в системі гемостазу, індукованого герпетичними інфекціями у дітей із мутацією V617F гена JAK2. Тези VII Міжнародна науково-практична конференція «European Congress Of Scientific Discovery». 26-28 травня 2025, Мадрид, Іспанія, с. 142-145.
8. Кузь О.В. (2025) Клінічна та параклінічна характеристика дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією. Тези X Міжнародна науково-практична конференція «Scientific Research: Modern Challenges and Future Prospects». 12-14 травня 2025 року, Мюнхен, Німеччина, с. 89-93
9. Кузь О.В. (2025). Показники активності запального процесу як прогностичні маркери тяжкості стану у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією. Тези XII Міжнародна науково-практична конференція “Current trends in scientific research development”, 4 – 6 липня 2025. Бостон, США. с 52-58.
10. Aboud N, Depré F, Salama A. Is autoimmune thrombocytopenia itself the primary disease in the presence of second diseases data from a long-term observation. *Transfus Med Hemother*. 2017;44(1):23-28.
11. Ahn JG. Overview of childhood vasculitis. *J Rheum Dis* 2024;31:135-142. <https://doi.org/10.4078/jrd.2024.0045>
12. Ai J, Xiao H, Zhang L, Ma H, Wang D, Dilmurat D, Wang R, Xie Z. Dysfunction of $\gamma\delta$ T cells in pediatric chronic active Epstein-Barr virus infection. *Ital J Pediatr*. 2024 Oct 12;50(1):213. doi: 10.1186/s13052-024-01783-x. PMID: 39396033; PMCID: PMC11470581.
13. Aktas G, Duman T, Atak B, et al. Irritable bowel syndrome is associated with novel inflammatory markers derived from hemogram parameters. *Fam Med Prim Care Rev*. 2020;22(2):107-110.
14. Alsharif MH, Mansory EM, Alharazi AA, Badawi MA. JAK2-V617F mutation among blood donors: A meta-analysis. *Saudi Med J*. 2024 Dec;45(12):1289-

1304. doi: 10.15537/smj.2024.45.12.20240594. PMID: 39658117; PMCID: PMC11629640
15. Antić J, Jokić R, Bukarica S, et al. Predictive value of red blood cell distribution width, mean platelet volume and platelet distribution width in children with acute appendicitis. *Children (Basel)*. 2021;8(11):1041
16. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 127(20):2391–2405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544
17. Atak BM, Duman TT, Aktas G, Kocak MZ, Savli H. Platelet distribution width is associated with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy and neuropathy. *Nat J Health Sci*. 2020;3(3):95-98.
18. Babacan A, Şenol FF. Thrombocytosis in children. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2023 May 29;69(6):e20230020. doi: 10.1590/1806-9282.20230020. PMID: 37255084; PMCID: PMC10234358.
19. Bilgin S, Tel BMA, Kahveci G, et al. Hypothyroidism is strongly correlated with mean platelet volume and red cell distribution width. *Nat J Health Sci*. 2021;6(1):7-10
20. Bateman CM, Kesson A, Powys M, Wong M, Blyth E. Cytomegalovirus Infections in Children with Primary and Secondary Immune Deficiencies. *Viruses*. 2021 Oct 5;13(10):2001. doi: 10.3390/v13102001. PMID: 34696432; PMCID: PMC8538792
21. Bester J, Pretorius E. Effects of IL-1 β , IL-6 and IL-8 on erythrocytes, platelets and clot viscoelasticity. *Sci Rep*. 2016 Aug 26;6:32188. doi: 10.1038/srep32188. PMID: 27561337; PMCID: PMC4999875.
22. Berti A, Matteson EL, Crowson CS, Specks U, Cornec D. Risk of cardiovascular disease and venous thromboembolism among patients with incident ANCA-associated vasculitis: a 20-year population-based cohort study. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(5):597–606. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.02.010;

23. Berry R., Watson G.M., Jonjic S., Degli-Esposti M.A., Rossjohn J. Modulation of innate and adaptive immunity by cytomegaloviruses. *Nat. Rev. Immunol.* 2019;20:113–127. doi: 10.1038/s41577-019-0225-5.
24. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L., et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21:319–329. doi: 10.1038/S41577-021-00536-9
25. Braunstein EM, Moliterno AR. Back to biology: new insights on inheritance in myeloproliferative disorders. *Curr Hematol Malig Rep.* 2014;9:311–318. doi: 10.1007/s11899-014-0232-3.].
26. Burgard B., Smola S., Vogt T., Müller C.S.L. Small Vessel Vasculitis in Herpes zoster—Discussion of Current Aspects of Varicella Zoster Virus Vasculopathy. *Am. J. Dermatopathol.* 2018;40:602–604. doi: 10.1097/DAD.0000000000001134
27. Burger PC, Wagner DD. Platelet P-selectin facilitates atherosclerotic lesion development. *Blood.* 2003;101:2661–2666. doi: 10.1182/blood-2002-07-2209
28. Cairo MS. EBV: the virus that keeps on giving! *Blood.* 2023 Feb 16;141(7):689-691. doi: 10.1182/blood.2022018748. PMID: 36795450
29. Cakır L, Aktas G, Mercimek OB, Enginyurt O, Kaya Y, Mercimek K. Are red cell distribution width and mean platelet volume associated with rheumatoid arthritis? *Biomed Res.* 2016;27(2):292-294.
30. Cambien B, Bergmeier W, Saffaripour S, Mitchell HA, Wagner DD. Antithrombotic activity of TNF- α . *J Clin Invest.* 2003;112:1589–1596. doi: 10.1172/JCI19284
31. Chanouzas D, Sagmeister M, Dyall L, Sharp P, Powley L, Johal S, et al. The host cellular immune response to cytomegalovirus targets the endothelium and is associated with increased arterial stiffness in ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):194. doi: 10.1186/s13075-018-1695-8
32. Chanouzas D, Sagmeister M, Faustini S, Nightingale P, Richter A, Ferro CJ, et al. Subclinical reactivation of cytomegalovirus drives CD4⁺CD28^{null} T-cell expansion and impaired immune response to pneumococcal vaccination in

- antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Infect Dis.* 2019;219(2):234–244. doi: 10.1093/infdis/jiy493
33. Chen X, Li Y, Deng L, Wang L, Zhong W, Hong J, Chen L, Yang J, Huang B, Xiao X. Cardiovascular involvement in Epstein-Barr virus infection. *Front Immunol.* 2023 May 22;14:1188330. doi: 10.3389/fimmu.2023.1188330. PMID: 37292213; PMCID: PMC10246501
34. Cheng S., Caviness K., Buehler J., Smithey M., Nikolich-Žugich J., Goodrum F. Transcriptome-wide characterization of human cytomegalovirus in natural infection and experimental latency. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017;114:E10586–E10595. doi: 10.1073/pnas.1710522114.
35. Citirik M, Beyazyildiz E, Simsek M, Beyazyildiz O, Haznedaroglu IC. MPV may reflect subclinical platelet activation in diabetic patients with and without diabetic retinopathy. *Eye (Lond)* 2015;29(3):376–379. doi: 10.1038/eye.2014.298
36. Clark A.K., Dhossche J., Korcheva V.B., Keller J.J. Herpes zoster presenting as unilateral vasculitis. *Dermatol. Online J.* 2018;24 doi: 10.5070/D32411042007
37. Consolini R, Costagliola G, Spatafora D. The centenary of immune thrombocytopenia—part 2: revising diagnostic and therapeutic approach. *Front Pediatr.* 2017;5:179
38. Cunin P, Nigrovic PA. Megakaryocytes as immune cells. *J Leukoc Biol.* 2019 Jun;105(6):1111-1121. doi: 10.1002/JLB.MR0718-261RR. Epub 2019 Jan 15. PMID: 30645026; PMCID: PMC6984013
39. Dahm T, Rudolph H, Schwerk C, Schroten H, & Tenenbaum T. (2016) Neuroinvasion and Inflammation in Viral Central Nervous System Infections. *Mediators Inflamm.* 2016:8562805. <https://doi.org/10.1155/2016/8562805>
40. Dahmani F, Benkirane S, Kouzih J, Woumki A, Mamad H, Masrar A. Evaluation of hemogram in patients with homozygous sickle cell disease: about 87 cases. *Pan Afr Med J.* 2016;25:240–240. doi: 10.11604/pamj.2016.25.240.11118

41. Dal MS, Karakus A, Dal T, et al. Assessment of the underlying causes of the immune thrombocytopenia: ten years experience. *J Pak Med Assoc.* 2017;67(7):1004-1008.
42. Deepak M. Kamat; Immune Thrombocytopenia. *Quick References* 2024; 10.1542/aap.ppcqr.396184 Hui D, Barbara A, McGill SC; Authors. Guidelines for Pediatric Immune Thrombocytopenia: Rapid Review [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2022 Jun. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK603670/>
43. Ding RD, Zhang HJ. Effect of linezolid on serum PCT, ESR, and CRP in patients with pulmonary tuberculosis and pneumonia. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(37):e12177. doi: 10.1097/MD.00000000000012177
44. Dole VS, Bergmeier W, Mitchell HA, Eichenberger SC, Wagner DD. Activated platelets induce Weibel-Palade-body secretion and leukocyte rolling in vivo: role of P-selectin. *Blood.* 2005;106:2334–2339. doi: 10.1182/blood-2005-04-1530
45. Dudnyk, V., & Kuz, O. (2025). Analysis of the amount of endothelin-1 in children with haemostatic disorders induced by herpetic infections depending on severity and activity of the disease. *Modern pediatrics. Ukraine (Q4)*, (2(146)), 52-56. [https://doi.org/10.15574/sp.2025.2\(146\).5256](https://doi.org/10.15574/sp.2025.2(146).5256)
46. Dudnyk, V., & Kuz, O. (2025). Prognostic value of elevated SLPI levels for early detection of sepsis in children with community-acquired pneumonia. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics (Q4)*, (2(102)), 60-65. [https://doi.org/10.15574/pp.2025.2\(102\).6065](https://doi.org/10.15574/pp.2025.2(102).6065)
47. Eleftheriou D, Batu ED, Ozen S, Brogan PA. Vasculitis in children. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(suppl 1):i94–i103.. (10.1093/ndt/gfu393) Bayındır Y, Başaran Ö, Bilginer Y, Özen S. Vasculitis in Children. *Turk Arch Pediatr.* 2024 Nov 1;59(6):517-526. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2024.24181. PMID: 39540696; PMCID: PMC11562156.

48. England B.R., Mikuls T.R., Xie F., Yang S., Chen L., Curtis J.R. Herpes zoster as a Risk Factor for Incident Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:2351–2358. doi: 10.1002/art.40236
49. Favalaro E.J, & Pasalic L. (2024) Routine Coagulation. *Clin Lab Med*, 44(3), 527-539. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2024.04.012>.
50. Foiadelli T, Rossi V, Paolucci S, Rovida F, Novazzi F, Orsini A, Brambilla I, Marseglia GL, Baldanti F, Savasta S. Human Herpes Virus 7-related encephalopathy in children. *Acta Biomed.* 2022 Mar 21;92(S4):e2021415. doi: 10.23750/abm.v92iS4.12664. PMID: 35441609; PMCID: PMC9179060
51. Foley J.H., Conway E.M. Cross talk pathways between coagulation and inflammation. *Circ Res.* 2016;118(9):1392–1408. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306853
52. Fu R, Zhang L, Yang R. Paediatric essential thrombocythaemia: clinical and molecular features, diagnosis and treatment. *Br J Haematol.* 2013;163:295–302. doi: 10.1111/bjh.12530
53. Gaertner, F., Massberg, S. Patrolling the vascular borders: platelets in immunity to infection and cancer. *Nat Rev Immunol* 19, 747–760 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0202-z>
54. Goerge T, Ho-Tin-Noe B, Carbo C, Benarafa C, Remold-O'Donnell E, Zhao BQ, Cifuni SM, Wagner DD. Inflammation induces hemorrhage in thrombocytopenia. *Blood.* 2008 May 15;111(10):4958-64. doi: 10.1182/blood-2007-11-123620. Epub 2008 Feb 6. PMID: 18256319; PMCID: PMC2384127.
55. Golwala ZM, Shah H, Gupta N, Sreenivas V, Puliyl JM. Mean Platelet Volume (MPV), Platelet Distribution Width (PDW), Platelet Count and Plateleterit (PCT) as predictors of in-hospital paediatric mortality: a case-control Study. *Afr Health Sci.* 2016 Jun;16(2):356-62. doi: 10.4314/ahs.v16i2.3. PMID: 27605950; PMCID: PMC4994558.
56. Greco E., Lupia E., Bosco O., Vizio B., and Montrucchio G., “Platelets and multi-organ failure in sepsis,” *International Journal of Molecular Sciences.* 2017, doi: 10.3390/ijms18102200

57. Guo L, Shen S, Rowley JW, Tolley ND, Jia W, Manne BK, McComas KN, Bolingbroke B, Kosaka Y, Krauel K, Denorme F, Jacob SP, Eustes AS, Campbell RA, Middleton EA, He X, Brown SM, Morrell CN, Weyrich AS, Rondina MT. Platelet MHC class I mediates CD8⁺ T-cell suppression during sepsis. *Blood*. 2021 Aug 5;138(5):401-416. doi: 10.1182/blood.2020008958. PMID: 33895821; PMCID: PMC8343546.
58. Hammarén HM, Virtanen AT, Abraham BG, Peussa H, Hubbard SR, Silvennoinen O. Janus kinase 2 activation mechanisms revealed by analysis of suppressing mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Apr;143(4):1549-1559.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.022. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30092288; PMCID: PMC6363912.
59. Hammarén HM, Virtanen AT, Raivola J, Silvennoinen O. The regulation of JAKs in cytokine signaling and its breakdown in disease. *Cytokine* 2018;S1043–4666(18):30127–.
60. Han M, Roberts AL, Migliore BA, Cárdenas AM, Weiss SL. Reactivation Viremia in Pediatric Sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2020 Apr;21(4):e152-e159. doi: 10.1097/PCC.0000000000002185. PMID: 31725532; PMCID: PMC7138713.
61. Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis and review. *Clin Biochem*. 2020;81:1-8
62. Ho-Tin-Noé B, Boulaftali Y, Camerer E. Platelets and vascular integrity: how platelets prevent bleeding in inflammation. *Blood*. 2018 Jan 18;131(3):277-288. doi: 10.1182/blood-2017-06-742676. Epub 2017 Nov 30. PMID: 29191915
63. Ho-Tin-Noé B, Carbo C, Demers M, Cifuni SM, Goerge T, Wagner DD. Innate immune cells induce hemorrhage in tumors during thrombocytopenia. *Am J Pathol*. 2009 Oct;175(4):1699-708. doi: 10.2353/ajpath.2009.090460. Epub 2009 Sep 3. PMID: 19729481; PMCID: PMC2751565
64. Hottz E. D., Monteiro A. P., Bozza F. A. & Bozza P. T. Inflammasome in platelets: allying coagulation and inflammation in infectious and sterile

- diseases? *Mediators Inflamm.* 2015, 435783, doi: 10.1155/2015/435783 (2015)..
65. Huo Y, Schober A, Forlow SB, et al. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E. *Nat Med.* 2003;9:61–67. doi: 10.1038/nm810
66. Iannaccone M, Sitia G, Isogawa M, et al. Platelets mediate cytotoxic T lymphocyte-induced liver damage. *Nat Med.* 2005;11:1167–1169. doi: 10.1038/nm1317.
67. Ing E.B., Ing R., Liu X., Zhang A., Torun N., Sey M., Pagnoux C. Does Herpes zoster predispose to giant cell arteritis: A geo-epidemiologic study. *Clin. Ophthalmol.* 2018;12:113–118. doi: 10.2147/OPHTH.S151893
68. Ishida H, Miyajima Y, Hyakuna N, Hamada S, Sarashina T, Matsumura R, et al. Leukemia/Lymphoma Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology Oncology (JSPHO) Clinical features of children with polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in Japan: A retrospective nationwide survey. *EJHaem.* 2020;1(1):86–93. doi: 10.1002/jha2.39. <https://doi.org/10.1002/jha2.39>. . Clemens
69. Jesudas R, Takemoto CM. Where have all the platelets gone? HIT, DIC, or something else? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2023 Dec 8;2023(1):43-50. doi: 10.1182/hematology.2023000465. PMID: 38066886; PMCID: PMC10727081
70. Jouanguy E, Béziat V, Mogensen TH, Casanova JL, Tangye SG, Zhang SY. Human inborn errors of immunity to herpes viruses. *Curr Opin Immunol.* 2020 Feb;62:106-122. doi: 10.1016/j.coi.2020.01.004. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32014647; PMCID: PMC7083196
71. Jurk K, & Kehrel B.E. (2024) Platelets: Physiology and Biochemistry. *Semin Thromb Hemost,* 50(5), 794-803. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1777305>
72. Kaiser R, Escaig R, Erber J, Nicolai L. Neutrophil-Platelet Interactions as Novel Treatment Targets in Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med.*

- 2022 Jan 31;8:824112. doi: 10.3389/fcvm.2021.824112. PMID: 35174225; PMCID: PMC8841491
73. Kamath Y., Sarpangala S., George N., Kulkarni C. Central retinal vein occlusion secondary to varicella zoster retinal vasculitis in an immunocompetent individual during the COVID-19 pandemic—A case report. *Indian J. Ophthalmol.* 2021;69:2532–2535. doi: 10.4103/ijo.IJO_1644_21
74. Karagoz I, Aktas G, Yoldas H, et al. Association between hemogram parameters and survival of critically ill patients. *J Intensive Care Med.* 2019;34(6):511-513
75. Kelkar AH, Jacob KS, Yousif EB, Farrell JJ. Venous thromboembolism related to cytomegalovirus infection: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(51):e9336. doi: 10.1097/MD.0000000000009336
76. Kim GB, Eun LY, Han JW, Kim SH, Yoon KL, Han MY, et al. Epidemiology of Kawasaki disease in South Korea: a nationwide survey 2015-2017. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:1012-6.
77. King C, Patel R, Mendoza C, Walker JK, Wu EY, Moss P, Morgan MD, O'Dell Bunch D, Harper L, Chanouzas D. Cytomegalovirus infection is a risk factor for venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 2022 Aug 10;24(1):192. doi: 10.1186/s13075-022-02879-7. PMID: 35948984; PMCID: PMC9364516.].
78. Kocak MZ, Aktas G, Erkus E, Duman TT, Atak BM, Savli H. Mean platelet volume to lymphocyte ratio as a novel marker for diabetic nephropathy. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018;28(11):844-847
79. Kong CL, Thompson RR, Porco TC, Kim E, Acharya NR. Incidence rate of herpes zoster ophthalmicus: a retrospective cohort study from 1994 through 2018. *Ophthalmology.* 2020;127:324–330. doi: 10.1016/j.optha.2019.10.001
80. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kaminska J, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V. Mean platelet volume (MPV): new perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions. *Mediat Inflamm.* 2019;2019:9213074. doi: 10.1155/2019/9213074.

81. Koupenova M, Clancy L, Corkrey HA, Freedman JE. Circulating Platelets as Mediators of Immunity, Inflammation, and Thrombosis. *Circ Res.* 2018;122(2):337–351. Kim SJ, Davis RP, Jenne CN. Platelets as Modulators of Inflammation. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44(2):91–101
82. Koupenova M, Corkrey HA, Vitseva O, et al. SARS-CoV-2 initiates programmed cell death in platelets. *Circ Res.* 2021;129(6):631-646
83. Kronbichler A, Leierer J, Shin JI, Merkel PA, Spiera R, Seo P, et al. Association of pulmonary hemorrhage, positive proteinase 3, and urinary red blood cell casts with venous thromboembolism in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2019;71(11):1888–1893. doi: 10.1002/art.41017].
84. Kucine N, Chastain KM, Mahler MB, Bussel JB. Primary thrombocytosis in children. *Haematologica.* 2014;99:620–628. doi: 10.3324/haematol.2013.092684
85. Lebedeva AM, Shpektor AV, Vasilieva EY, Margolis LB. Cytomegalovirus Infection in Cardiovascular Diseases. *Biochemistry (Mosc).* 2018 Dec;83(12):1437-1447. doi: 10.1134/S0006297918120027. PMID: 30878019.
86. Lee AC. Isolated thrombocytopenia in childhood: what if it is not immune thrombocytopenia? *Singapore Med J.* 2018;59(7):390-393
87. Lee MY, Kim YJ, Lee HJ, Cho SY, Park TS. Mean platelet volume in mycobacterium tuberculosis infection. *Biomed Res Int.* 2016;2016:7508763. doi: 10.1155/2016/7508763
88. Levi M. & Poll T. Coagulation in patients with severe sepsis. *Semin Thromb Hemost* 41, 9–15, doi: 10.1055/s-0034-1398376 (2015)
89. Linge P, Fortin PR, Lood C, Bengtsson AA, Boilard E. The non-haemostatic role of platelets in systemic lupus erythematosus. *Nature reviews Rheumatology.* 2018;14(4):195–213
90. Looker KJ, Margaret AS, May MT, Turner KME, Vickerman P, Gottlieb SL, et al. Global and regional estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 1 infections in 2012. *PLoS One.* 2015. October 28;10(10):e0140765.

- 10.1371/journal.pone.0140765
91. Looker KJ, Magaret AS, Turner KME, Vickerman P, Gottlieb SL, Newman LM. Global estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 2 infections in 2012. *PLoS One*. 2015. January 21;10(1):e114989. 10.1371/journal.pone.0114989
92. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1317-1329
93. Massberg S, Schurzinger K, Lorenz M, et al. Platelet adhesion via glycoprotein IIb integrin is critical for atheroprogession and focal cerebral ischemia: an in vivo study in mice lacking glyco-protein IIb. *Circulation*. 2005;112:1180–1188. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.539221
94. McDonald B, Davis RP, Kim SJ, Tse M, Esmon CT, Kolaczowska E, Jenne CN. Platelets and neutrophil extracellular traps collaborate to promote intravascular coagulation during sepsis in mice. *Blood*. 2017 Mar 9;129(10):1357-1367. doi: 10.1182/blood-2016-09-741298. Epub 2017 Jan 10. Erratum in: *Blood*. 2022 Feb 10;139(6):952. doi: 10.1182/blood.2021014436. PMID: 28073784; PMCID: PMC5345735.
95. Menegatti M, & Palla R. (2020) Clinical and laboratory diagnosis of rare coagulation disorders (RCDs). *Thromb Res.*, 196, 603-608. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.09.006>
96. Middleton EA, He XY, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, Mostyka M, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk AC, Loda M, Cody MJ, Manne BK, Portier I, Harris ES, Petrey AC, Beswick EJ, Caulin AF, Iovino A, Abegglen LM, Weyrich AS, Rondina MT, Egeblad M, Schiffman JD, Yost CC. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood*. 2020 Sep 3;136(10):1169-1179. doi: 10.1182/blood.2020007008. PMID: 32597954; PMCID: PMC7472714.
97. Miliotis S., Nicolalde B., Ortega M., Yopez J., and Caicedo A., “Forms of extracellular mitochondria and their impact in health,” *Mitochondrion*. 2019, doi: 10.1016/j.mito.2019.02.002

98. Morfopoulou S, Buddle S, Torres Montaguth OE, Atkinson L, Guerra-Assunção JA, et al. Genomic investigations of unexplained acute hepatitis in children. *Nature*. 2023 May;617(7961):564-573. doi: 10.1038/s41586-023-06003-w. Epub 2023 Mar 30. PMID: 36996872; PMCID: PMC10170458
99. Moulis G, Germain J, Comont T, et al. ; CARMEN Investigators Group . Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *Am J Hematol*. 2017;92(6):493-500
100. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 2014;124(22):3308-3315
101. Murray R, Tobias JT. A case of thrombocytosis associated with enoxaparin therapy in an adolescent. *Clin Pharmacol*. 2021;13:203–207. doi: 10.2147/CPAA.S327541 Putti MC, Bertozzi I, Randi ML. Essential thrombocythemia in children and adolescents. *Cancers (Basel)* 2021;13(23):6147–6147. doi: 10.3390/cancers13236147.
102. Nagel M.A., Jones D., Wyborny A. Varicella zoster virus vasculopathy: The expanding clinical spectrum and pathogenesis. *J. Neuroimmunol*. 2017;308:112–117. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.03.014
103. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia [published correction appears in *Blood Adv*. 2020;4(2):252]. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829-3866
104. Nicolai L, Gaertner F, Massberg S. Platelets in Host Defense: Experimental and Clinical Insights. *Trends Immunol*. 2019 Oct;40(10):922-938. doi: 10.1016/j.it.2019.08.004. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31601520
105. Nicolai L, Leunig A, Brambs S, Kaiser R, Weinberger T, Weigand M, Muenchhoff M, Hellmuth JC, Ledderose S, Schulz H, Scherer C, Rudelius M, Zoller M, Höchter D, Keppler O, Teupser D, Zwißler B, von Bergwelt-Baildon M, Käab S, Massberg S, Pekayvaz K, Stark K. Immunothrombotic

Dysregulation in COVID-19 Pneumonia Is Associated With Respiratory Failure and Coagulopathy. *Circulation*. 2020 Sep 22;142(12):1176-1189. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32755393; PMCID: PMC7497892.

106. Nicolai L, Massberg S. Platelets as key players in inflammation and infection. *Curr Opin Hematol*. 2020; 27 (1): 34-40
107. Nielsen V.G, Goff T, Hunsaker B.D, & Neves C.D. (2023) The Gilded Clot: Review of Metal-Modulated Platelet Activation, Coagulation, and Fibrinolysis. *Int J Mol Sci*, 7;24(4), 3302. <https://doi.org/10.3390/ijms24043302>
108. Nishimura S, Nagasaki M, Kunishima S, Sawaguchi A, Sakata A, Sakaguchi H, Ohmori T, Manabe I, Italiano JE Jr, Ryu T, Takayama N, Komuro I, Kadowaki T, Eto K, Nagai R. IL-1 α induces thrombopoiesis through megakaryocyte rupture in response to acute platelet needs. *J Cell Biol*. 2015 May 11;209(3):453-66. doi: 10.1083/jcb.201410052. PMID: 25963822; PMCID: PMC4427781
109. Oğuz MM, Açoğlu EA. Trombositoz saptanan çocuklarda klinik ve hematolojik profilin değerlendirilmesi. *Turk J Clin Lab*. 2019;1:79–84 Randi ML, Bertozzi I, Putti MC. Contemporary management of essential thrombocythemia in children. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(5):367–373. doi: 10.1080/17474086.2019.1602034
110. Patil A, Goldust M, Wollina U. *Herpes zoster*: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses*. 2022 Jan 19;14(2):192. doi: 10.3390/v14020192. PMID: 35215786; PMCID: PMC8876683
111. Perner F, Perner C, Ernst T, Heidel FH. Roles of JAK2 in aging, inflammation, hematopoiesis and malignant transformation. *Cells* 2019; 8: 854
112. Potere N., Del Buono M.G., Caricchio R., et al. Interleukin-1 and the NLRP3 inflammasome in COVID-19: pathogenetic and therapeutic implications. *EBioMedicine*. 2022;85 doi: 10.1016/J.EBIOM.2022.104299.

113. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780-3817
114. Provan, D., Singer, C.R.J., Baglin, T., and Lilleyman J (2004) Bloodcounts in children. In: Oxford Handbook of Clinical Haematology. Oxford University Press, pp. 422–423
115. Qiu Y, Ciciliano J, Myers DR, Tran R, Lam WA. Platelets and physics: how platelets "feel" and respond to their mechanical microenvironment. *Blood Rev.* 2015;29(6):377-386
116. Randi ML, Geranio G, Bertozzi I, Micalizzi C, Ramenghi U, Tucci F, Notarangelo LD, Ladogana S, Menna G, Giordano P, Consarino C, Farruggia P, Zanazzo GA, Fiori GM, Burnelli R, Russo G, Jankovich M, Peroni E, Duner E, Basso G, Fabris F, Putti MC. Are all cases of paediatric essential thrombocythaemia really myeloproliferative neoplasms? Analysis of a large cohort. *Br J Haematol.* 2015;169:584–589. doi: 10.1111/bjh.13329
117. Redmann A.J, Bucuvalas J.C, Wood R.E, Chin C, Hart C.K. (2017) Airway inflammation and symptoms in children following liver and heart transplantation. *Clin Transplant*, 31(6). <https://doi.org/10.1111/ctr.12971>
118. Rokkam VR, Killeen RB, Kotagiri R. Secondary Thrombocytosis. 2024 Aug 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 32809645.
119. Rolfes V. et al. , “Platelets Fuel the Inflammasome Activation of Innate Immune Cells,” *Cell Rep.*, 2020, doi: 10.1016/j.celrep.2020.107615
120. Rose-John S. The soluble interleukin-6 receptor and related proteins. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 29, 787–797, doi: 10.1016/j.beem.2015.07.001 (2015).
121. Rotz SJ, Ware RE, Kumar A. Diagnosis and management of chronic and refractory immune cytopenias in children, adolescents, and young adults. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(10):e27260.

122. Russo G, Parodi E, Farruggia P, Notarangelo LD, Perrotta S, et al. Recommendations for the management of acute immune thrombocytopenia in children. A Consensus Conference from the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology. *Blood Transfus.* 2024 May;22(3):253-265. doi: 10.2450/BloodTransfus.501. Epub 2024 Jan 29. PMID: 37677093; PMCID: PMC11073630.
123. Sag E, Batu ED, Ozen S. Childhood systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* (2017) 31:558–75. 10.1016/j.berh.2017.11.009
124. Schifferli A, Heiri A, Imbach P, Holzhauer S, Seidel MG, Nugent D, Michel M, Kühne T. Misdiagnosed thrombocytopenia in children and adolescents: analysis of the Pediatric and Adult Registry on Chronic ITP. *Blood Adv.* 2021 Mar 23;5(6):1617-1626. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003004. PMID: 33710335; PMCID: PMC7993109.
125. Schnabel A, Hedrich CM. Childhood Vasculitis. *Front Pediatr.* 2019 Jan 10;6:421. doi: 10.3389/fped.2018.00421. PMID: 30687686; PMCID: PMC6335362
126. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O’Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nature Reviews Rheumatology* 2016;12(1):25–36
127. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O’Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nature Reviews Drug Discovery* 2017;16(12):843–862
128. Shah P., Roman J., Brinster N., Femia A. A case of synchronous Herpes zoster infection and leukocytoclastic vasculitis localized to the same dermatome. *JAAD Case Rep.* 2021;14:52–54. doi: 10.1016/j.jdc.2021.05.011
129. Shen J, He Y, Zheng H, Xiao J, Li F, Chen K, Guo B, He Y, Liu L, Lin Z, Wang D, Liu L, Wang S, Zhou W, Zhang Y, Wei J, Wang Y, Hu R, Tang D, Wang D, Yang M. Biomarkers of pediatric Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis through single-cell transcriptomics. *Nat Commun.* 2025 Jul 25;16(1):6888. doi: 10.1038/s41467-025-62090-5. PMID:

40715093; PMID: PMC12297430

130. Shim JO, Han K, Park S, Kim GH, Ko JS, Chung JY. Ten-year nationwide population-based survey on the characteristics of children with Henoch-Schönlein purpura in Korea. *J Korean Med Sci* 2018;33:e174
131. Singh A, Varma R. Role of platelet distribution width (PDW) and Plateletcrit in the assessment of nonthrombocytopenic preeclampsia and Eclampsia. *J Obstet Gynaecol India*. 2018;68(4):289–293. doi: 10.1007/s13224-017-1036-x
132. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018 Apr 13;9:754. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754. PMID: 29706967; PMID: PMC5908901.
133. Sriram A, Kernan KF, Qin Y, Aldewereld Z, Walton AH, Cabler S, Storch G, Cheynet V, Brengel-Pesce K, Canna S, Carcillo JA, Berg RA, Meert KL, Pollack M, Hall M, Newth K, Harrison R, Shanley T, Remy KE, Park HJ. Epstein-Barr Virus Seropositivity, Immune Dysregulation, and Mortality in Pediatric Sepsis. *JAMA Netw Open*. 2025 Aug 1;8(8):e2527487. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.27487. PMID: 40828536; PMID: PMC12365707
134. Sriram A, Kernan K.F, Qin Y, Aldewereld Z, et al. (2025) Epstein-Barr Virus Seropositivity, Immune Dysregulation, and Mortality in Pediatric Sepsis. *JAMA NetwOpen*.1;8(8):e2527487. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.27487>
135. Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Sep;18(9):666-682. doi: 10.1038/s41569-021-00552-1. Epub 2021 May 6. PMID: 33958774; PMID: PMC8100938.
136. Stern L., Withers B., Avdic S., Gottlieb D., Abendroth A., Blyth E., Slobedman B. Human Cytomegalovirus Latency and Reactivation in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Front. Microbiol*. 2019;10:1186. doi: 10.3389/fmicb.2019.01186.

137. Stockklausner C, Duffert CM, Cario H, Knöfler R, Streif W, Kulozik AE; THROMKID-Plus Studiengruppe der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) and of Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Thrombocytosis in children and adolescents-classification, diagnostic approach, and clinical management. *Ann Hematol.* 2021 Jul;100(7):1647-1665. doi: 10.1007/s00277-021-04485-0. Epub 2021 Mar 12. PMID: 33712866; PMCID: PMC8195939
138. Su M, Chen C, Li S, Li M, Zeng Z, Zhang Y, Xia L, Li X, Zheng D, Lin Q, Fan X, Wen Y, Liu Y, Chen F, Luo W, Bu Y, Qin J, Guo M, Qiu M, Sun L, Liu R, Wang P, Hwa J, Tang WH. Gasdermin D-dependent platelet pyroptosis exacerbates NET formation and inflammation in severe sepsis. *Nat Cardiovasc Res.* 2022;1(8):732-747. doi: 10.1038/s44161-022-00108-7. Epub 2022 Aug 4. PMID: 35967457; PMCID: PMC9362711.
139. Sultan S, Ahmed SI, Murad S, Irfan SM. Primary versus secondary immune thrombocytopenia in adults; a comparative analysis of clinical and laboratory attributes in newly diagnosed patients in Southern Pakistan. *Med J Malaysia.* 2016;71(5):269-274
140. Suzuki N. & Rinsho Ketsueki. (2020) Acquired coagulation disorders, 61(7), 779-784. <https://doi.org/10.11406/rinketsu.61.779>. PMID: 32759565
141. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2019;94:133–143. doi: 10.1002/ajh.25303.
142. Tefferi A, Pardanani A. Myeloproliferative neoplasms. *JAMA Oncol.* 2015;1:97–105. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.89
143. Tel BMA, Bilgin S, Kurtkulagi O, et al. Frailty in diabetic subjects during COVID-19 and its association with HbA1c, mean platelet volume and monocyte//lymphocyte ratio. *Clin Diabetol.* 2022;11(2):119-126
144. Teofili L, Larocca LM. Advances in understanding the pathogenesis of familial thrombocythaemia. *Br J Haematol.* 2011;152:701–712. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08500.x

145. Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, O'Rourke M, Mesa R, De Vocht F, Horan S, Fritschi L, Clarke M, Anderson LA. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2014;89:581–587. doi: 10.1002/ajh.23690].
146. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio A, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol* (2021) 18:169–93. doi: 10.1038/s41569-020-00435-x
147. Ushigome Y., Shiohara T., Yamazaki Y. IgA vasculitis with severe gastrointestinal symptoms may be an unusual manifestation of varicella zoster virus reactivation. *Br. J. Dermatol.* 2017;176:1103–1105. doi: 10.1111/bjd.14948
148. Ustaoglu M, Aktas G, Avcioglu U, Bas B, Bahceci BK. Elevated platelet distribution width and red cell distribution width are associated with autoimmune liver diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(1):905-908.
149. Vélez-Páez JL, Legua P, Vélez-Páez P, Irigoyen E, Andrade H, Jara A, López F, Pérez-Galarza J, Baldeón L. Mean platelet volume and mean platelet volume to platelet count ratio as predictors of severity and mortality in sepsis. *PLoS One.* 2022 Jan 6;17(1):e0262356. doi: 10.1371/journal.pone.0262356. PMID: 34990467; PMCID: PMC8735631
150. Vilmarie Rodriguez, Deepti Warad. (2016) Pediatric Coagulation Disorders. *Pediatrics in Review*, 37 (7), 279–291 <https://doi.org/10.1542/pir.2015-0062>
151. Weiss PF. Pediatric vasculitis. *Pediatr Clin North Am.* 2012 Apr;59(2):407-23. doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.013. Epub 2012 Apr 6. PMID: 22560577; PMCID: PMC3348547.
152. Wool GD, Miller JL. The impact of COVID-19 disease on platelets and coagulation. *Pathobiology.* 2021;88(1):15-27
153. Wu Y, Zeng Z, Guo Y, Song L, Weatherhead JE, Huang X, Zeng Y, Bimler L, Chang CY, Knight JM, Valladolid C, Sun H, Cruz MA, Hube B,

- Naglik JR, Luong AU, Kheradmand F, Corry DB. *Candida albicans* elicits protective allergic responses via platelet mediated T helper 2 and T helper 17 cell polarization. *Immunity*. 2021 Nov 9;54(11):2595-2610.e7. doi: 10.1016/j.immuni.2021.08.009. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34506733; PMCID: PMC8585696
154. Xu F, Qu S, Wang L, Qin Y. Mean platelet volume (MPV): new diagnostic indices for co-morbidity of tuberculosis and diabetes mellitus. *BMC Infect Dis*. 2021 May 20;21(1):461. doi: 10.1186/s12879-021-06152-1. PMID: 34016046; PMCID: PMC8139153
155. Yoshimitsu M, Hachiman M, Uchida Y, Arima N, Arai A, Kamada Y, Shide K, Ito M, Shimoda K, Ishitsuka K. Essential thrombocytosis attributed to JAK2-T875N germline mutation. *Int J Hematol*. 2019;110:584–590. doi: 10.1007/s12185-019-02725-8].
156. Yun S. H., Sim E. H., Goh R. Y., Park J. I., and Han J. Y., “Platelet activation: The mechanisms and potential biomarkers,” *BioMed Research International*. 2016, doi: 10.1155/2016/9060143
157. Yung KC, Zhang ZW, Yu WJ, Qiu JF, Xu CW, He CL, et al. Preliminary investigation about the expression of tubulin in platelets from patients with iron deficiency anemia and thrombocytosis. *Hematology*. 2018;23(8):549–557. doi: 10.1080/10245332.2018.1439679.
158. Zhang R, Huang H, Lu S, Chen J, Pi D, Dang H, Liu C, Xu F, Fu YQ. Relationship between thrombocytopenia and prognosis in children with septic shock: a retrospective cohort study. *Platelets*. 2024 Dec;35(1):2363242. doi: 10.1080/09537104.2024.2363242. Epub 2024 Jun 11. PMID: 38860550.
159. Zhang Y, Lo K, Wang C, Zhou G, Feng X, Ni J, Chen X. Herpes simplex virus-induced upregulation of inflammatory cytokines in human gingival fibroblasts. *Virol J*. 2024 Dec 19;21(1):323. doi: 10.1186/s12985-024-02595-5. PMID: 39702408; PMCID: PMC11660554.

160. Zheng SY, Xiao QY, Xie XH, Deng Y, Ren L, Tian DY, et al. Association between secondary thrombocytosis and viral respiratory tract infections in children. *Sci Rep.* 2016;6:22964–22964. doi: 10.1038/srep22964
161. Zierk J, Arzideh F, Rechenauer T, Haeckel R, Rascher W, Metzler M, et al. Age- and sex-specific dynamics in 22 hematologic and biochemical analytes from birth to adolescence. *Clin Chem.* 2015;61(7):964–973. doi: 10.1373/clinchem.2015.239731
162. Zimering MB. Diabetes Autoantibodies Mediate Neural- and Endothelial Cell- Inhibitory Effects Via 5-Hydroxytryptamine- 2 Receptor Coupled to Phospholipase C/Inositol Triphosphate/Ca²⁺ Pathway. *J Endocrinol Diabetes.* 2017;4(4):10.15226/2374-6890/4/4/00184. doi:10.15226/2374-890/4/4/00184.
163. Zou W, Deng Y, Chen G, Shanguan S, Zhou F, Jiang W, Li X. Influence of butyphthalide combined with urinary kallikrein in ACI treatment on neuro-cytokines and vascular endothelial function and its clinical effect. *Int J Neurosci.* 2021 Jan;131(1):25-30. doi: 10.1080/00207454.2020.1732972.
164. Zrein A, Bagher AM, Young AP, Denovan-Wright EM, Kelly MEM. Endothelin receptor heteromerization inhibits β -arrestin function in HEK293 cells. *Can J Physiol Pharmacol.* 2020 Aug;98(8):531-540. doi: 10.1139/cjpp-2019-0620.
165. Żukowska J, Moss SJ, Subramanian V, Acharya KR. Molecular basis of selective amyloid- β degrading enzymes in Alzheimer's disease. *FEBS J.* 2024 Jul;291(14):2999-3029. doi: 10.1111/febs.16939.
166. Zymlński R, Sierpiński R, Metra M, Cotter G, Sokolski M, Siwołowski P, Garus M, Gajewski P, Tryba J, Samorek M, Jankowska EA, Biegus J, Ponikowski P. Elevated plasma endothelin-1 is related to low natriuresis, clinical signs of congestion, and poor outcome in acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020 Dec;7(6):3536-3544. doi: 10.1002/ehf2.13064.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Дудник В.М., Кузь О.В. (2025). Аналіз вмісту ендотеліну-1 у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, залежно від тяжкості й активності захворювання. *Сучасна педіатрія. Україна (Q4)*, 2(146), 52-56.

Дудник В.М. – брала участь у формуванні концепції дослідження, методологічному супроводі та науковому редагуванні роботи.

2. Дудник В.М., Кузь О.В. (2025). Прогностичне значення показників тромбоцитів у дітей з гемостатичними порушеннями, спричиненими герпетичною інфекцією, та їх зв'язок з активністю запального процесу. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія (Q4)*, 2(102), 60-65.

Дудник В.М. – брала участь у формуванні концепції дослідження, методологічному супроводі та науковому редагуванні роботи.

3. Дудник В.М., Кузь О.В. (2025) Аналіз тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, та їх зв'язок із показниками активності запального процесу. *Проблеми клінічної педіатрії*, 3(69), 79-84.

Дудник В.М. – брала участь у визначенні дизайну дослідження, науковому консультуванні та редагуванні статті.

4. Кузь О.В. (2025). Вміст окремих маркерів активності запального процесу залежно від типу та тяжкості порушень гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією в дітей. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 29(3), 431-434.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Кузь О.В. Тромбоцитопенія асоційована з герпетичною інфекцією. *Матеріали XX Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2023»*. Вінниця, 21-22 квітня 2023 року, С. 610.

6. Кузь О.В. Особливості розвитку порушень в системі гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією у дітей. *Матеріали Науково-практичної конференції "Наука сьогодення: сталий розвиток, технології та інновації"*. Дніпро, 30-31 травня 2025 року, С. 57-61.

7. Дудник В.М., Кузь О.В. Вміст окремих маркерів активності запального процесу залежно від типу порушень гемостазу та їх тяжкості у дітей із герпетичною інфекцією. *Матеріали X Міжнародної науково-практичної конференції «Science In The Modern World: Innovations And Challenges»*. Торонто, Канада, 15-17 травня 2025 року, С. 99-103.

Дудник В.М. – брала участь у формуванні концепції дослідження, методологічному супроводі та науковому редагуванні роботи.

8. Дудник В.М., Кузь О.В. Аналіз лабораторних показників у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, залежно від наявності мутації V617F гена JAK2. *Матеріали XI Міжнародної науково-практичної конференції «Science and technology: challenges, prospects and innovations»*. Осака, Японія, 19-21 червня 2025 року, С. 33-38.

Дудник В.М. – брала участь у формуванні концепції дослідження, методологічному супроводі та науковому редагуванні роботи.

9. Кузь О.В. Аналіз клініко-параклінічних ознак порушень в системі гемостазу, індукованого герпетичними інфекціями у дітей із мутацією V617F гена JAK2. *Матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції «European Congress Of Scientific Discovery»*. Мадрид, Іспанія, 26-28 травня 2025 року, С. 142-145.

10. Кузь О.В. Клінічна та параклінічна характеристика дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією.

Матеріали X Міжнародної науково-практичної конференції «Scientific Research: Modern Challenges and Future Prospects». Мюнхен, Німеччина, 12-14 травня 2025 року, С. 89-93.

11. Кузь О.В. Тромбоцитарні індекси як прогностичні маркери тяжкості стану у дітей із порушеннями гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією. *Матеріали XII Міжнародної науково-практичної конференції «Current trends in scientific research development».* Бостон, США, 4-6 липня 2025 року, С. 52-58.

Апробація результатів дисертації:

- XX Науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2023». Вінниця, 21-22 квітня 2023 року – *публікація тез.*
- Науково-практична конференція "Наука сьогодення: сталий розвиток, технології та інновації». Дніпро, 30-31 травня 2025 року – *публікація тез.*
- X Міжнародна науково-практична конференція «Science In The Modern World: Innovations And Challenges». Торонто, Канада, 15-17 травня 2025 року – *публікація тез.*
- XI Міжнародна науково-практична конференція «Science and technology: challenges, prospects and innovations». Осака, Японія, 19-21 червня 2025 року – *публікація тез.*
- VII Міжнародна науково-практична конференція «European Congress of Scientific Discovery». Мадрид, Іспанія, 26-28 травня 2025 року – *публікація тез.*
- X Міжнародна науково-практична конференція «Scientific Research: Modern Challenges and Future Prospects». Мюнхен, Німеччина, 12-14 травня 2025 року – *публікація тез.*
- XII Міжнародна науково-практична конференція «Current trends in scientific research development». Бостон, США, 4-6 липня 2025 року – *публікація тез.*

ДОДАТОК Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного
університету, доцент

Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Використання тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями в системі гемостазу.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра педіатрії №2.
3. **Автор:** Кузь Ольга Віталіївна, аспірант кафедри педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
4. **Джерело інформації:** Дудник, В. М., & Кузь, О. В. (2025). Прогностичне значення тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, (2 (102)), 60-65.
5. **Впроваджено:** в освітній процес кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету при читанні лекцій, проведенні семінарських та практичних занять у системі професійної освіти та БПР лікарів зі спеціальностей «Педіатрія», «Неонатологія», «Дитяча анестезіологія», «Медицина невідкладних станів», «Сімейна медицина».
6. **Термін впровадження:** 2024-2025 навчальний рік.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** подані матеріали мають теоретичне та практичне значення для удосконалення надання медичної допомоги дітям з герпетичною інфекцією в яких наявні порушення гемостазу.
8. **Зауваження, пропозиції:** пропонується подальше впровадження в освітній процес. Використання даного матеріалу дозволить поглибити знання

стосовно аспектів прогностичних маркерів тяжкості порушень в системі гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією в дітей.

9. **Обговорено та затверджено:** на засіданні кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету (протокол засідання кафедри №20 від 12.06.2025 р.).

Завідувач кафедри педіатрії та
медичної генетики
Буковинського державного
медичного університету
д. мед. н., професор

Сніжана СОКОЛЬНИК

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор КНП «Хмельницька
обласна дитяча лікарня»
Хмельницької обласної Ради
Лілія БРУХНОВА



2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: «Порушення гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією у дітей».

Автор: аспірантка очної (денної) форми навчання Кузь Ольга Віталіївна кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра педіатрії №2

Джерела інформації:

Дудник, В. М., & Кузь, О. В. (2025). Аналіз тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією, та їх зв'язок із показниками активності запального процесу. Науково-практичний журнал для педіатрів та лікарів загальної практики-сімейної медицини «Проблеми клінічної педіатрії», 3 (69), 79-74

Актуальність дослідження. Порушення системи гемостазу у дітей, спричинені герпетичною інфекцією, є актуальною проблемою сучасної педіатрії. Одним із важливих показників стану гемостазу є тромбоцитарні індекси, які характеризують морфофункціональні особливості тромбоцитів та їхню активність у процесах згортання крові. Вивчення взаємозв'язку між тромбоцитарними індексами та показниками активності запального процесу є важливим для розуміння патогенезу змін у системі гемостазу та прогнозування можливих ускладнень.

Форма впровадження: Результати дослідження впроваджуються у практичну діяльність хірургічного відділення шляхом використання тромбоцитарних індексів.

Суть впровадження. У клінічну практику впроваджено метод визначення рівня тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями гемостазу. Його застосування дає змогу підвищити точність і своєчасність діагностики, своєчасно розпочати інтенсивну терапію, зменшити частоту розвитку ускладнень і летальних випадків, а також оптимізувати процес ведення пацієнтів у стаціонарі.

Назва відділення (підрозділу), у якому будуть впроваджуватись результати: КНП «Хмельницька обласна лікарня» Хмельницької обласної Ради, обговорено та затверджено на засіданні хірургічного відділення 14.11.2025 р.

Початок впровадження: 14.11.2025 р.

Зауваження та пропозиції: не вносились.

Соціально-економічний ефект. Використання методики визначення тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями гемостазу в клінічній практиці сприяє скороченню строків перебування в стаціонарі завдяки своєчасному виявленню сепсису, а також зменшує потребу в тривалому застосуванні антибіотиків та інтенсивних терапевтичних заходів. Такий метод дозволяє зменшити витрати лікувальних установ на медикаменти та додаткову діагностику, підвищує раціональність використання ресурсів системи охорони здоров'я, покращує результати лікування та сприяє зниженню рівня дитячої смертності.

Відповідальний за впровадження:

завідувач хірургічним відділенням

КНП «Хмельницька обласна лікарня»

Хмельницької обласної ради



Юрій БОГАЧ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник генерального директора
з медичної частини КНП «Міська дитяча
клінічна лікарня» ЧМР
О.О. Бабина
« 14 » _____ 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Прогнозування тяжкості порушень в системі гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією, у дітей шляхом визначення тромбоцитарних індексів.
(назва пропозиції для впровадження)

2. Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра педіатрії №2, Дудник В.М., Кузь О.В. //«Дудник, В. М., Кузь, О. В. (2025). Прогностичне значення тромбоцитарних індексів у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичною інфекцією. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, (2 (102)), 60-65».

(установа-розробник, автори, джерело інформації)

3. Впроваджено за 2025 р. в педіатричні та хірургічне відділення КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» Чернівецької міської ради.

4. Строки впровадження 2024 - 2025 р

5. Загальна кількість спостережень _____

6. Ефективність впровадження _____

7. Зауваження _____

Відповідальний за впровадження, проф.

С. Сокольник

ПОГОДЖЕНО

Проректор ЗВО
з лікувальної роботи
Вінницького національного
медичного університету
ім. М.І. Пирогова




Василь ПОГОРІЛИЙ

« 30 »

вересня

р. « 20 »

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор ЗВО з науково-
педагогічної роботи та
післядипломної освіти
Вінницького національного
медичного університету
ім. М.І. Пирогова



Олександр НАЗАРЧУК

« 20 »

вересня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Порухення гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією у дітей.

Автор: аспірантка очної (денної) форми навчання Кузь Ольга Віталіївна кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра педіатрії №2

Джерела інформації:

Дудник, В. М., & Кузь, О. В. (2025, May). Вміст окремих маркерів активності запального процесу залежно від типу порушень гемостазу та їх тяжкості у дітей із герпетичною інфекцією. In *The 9 th International scientific and practical conference "Science in the modern world: innovations and challenges" (May 15-17, 2025) Perfect Publishing, Toronto, Canada. 2025. 853 p.* (p. 99).

Назва кафедри (підрозділу), де відбулось впровадження: педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Актуальність дослідження. Тромбоцити - це клітини, що першими накопичуються в місці пошкодження, де вони змінюють форму і демонструють утворення псевдоподій, локальне вивільнення цитоплазматичного гранулярного вмісту та агрегацію при активації класичними агоністами, такими як аденозин дифосфат, тромбоксан А2, та запальними цитокінами, такими як інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та туморо-некротичний фактор альфа. Таким чином, вони ініціюють фіброз та запальні процеси. ІЛ-6 викликає збільшення плоїдності ядер мегакаріоцитів і збільшення об'єму цитоплазми, що в результаті призводить до продукції великої кількості тромбоцитів крові. Одночасно ці клітини швидко мігрують до вогнища запалення, де вони зазнають активації та зношування.

Форма впровадження: Використання результатів дослідження у практичній діяльності клінічних підрозділів та у навчальному процесі (лекції, практичні заняття, науково-дослідницька діяльність студентів і лікарів-інтернів).

Суть впровадження: запровадження визначення рівня ІЛ-6 як прогностичного маркера виявлення порушень гемостазу у дітей із герпетичною інфекцією.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри: протокол № 3
від «30» 09 2025 р.

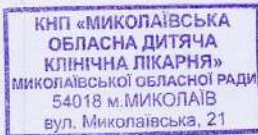
Початок впровадження: 30.09.2025р

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Соціально-економічний ефект: визначення рівня маркерів ІЛ-6 у дітей із герпетичною інфекцією дає можливість визначити наявність та ступінь важкості порушень гемостазу. Впровадження даних маркерів зменшенню дитячої смертності та оптимізації використання ресурсів охорони здоров'я.

Відповідальний за впровадження в. о. завідувача кафедри педіатрії №1, кандидат мед. наук, доцент ЗВО Валентина АНТОНЕЦЬ.





„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Медичний директор

КНП «Миколаївська обласна дитяча клінічна лікарня МОР»

Михайло СТЕФАНІК

„29” 12 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Порушення гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією у дітей.

Автор: аспірантка очної (денної) форми навчання Кузь Ольга Віталіївна кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра педіатрії №2

Джерела інформації:

Дудник, В. М., & Кузь, О. В. (2025). Аналіз вмісту ендотеліну-1 у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, залежно від тяжкості й активності захворювання. *Modern Pediatrics. Ukraine*, 2 (146), 52-56.

Актуальність дослідження. Герпетичні інфекції, спричинені різними видами вірусів герпесу (простого герпесу (HSV1), герпесу 2-го типу (HSV2), цитомегаловірусу (CMV), Епштейн–Барр вірусу (EBV), герпесвірусу людини (HHV) 6, HHV7 і HHV8) є поширеними захворюваннями в дітей. Хоча ці інфекції зазвичай асоціюються з респіраторними, шкірними і нервовими ураженнями, усе більше уваги приділяють їхньому впливу на систему гемостазу. Порушення згортання крові, що виникають на тлі герпетичних інфекцій, можуть призводити до різних ускладнень – від легких кровотеч до тромбоемболічних подій. Механізми порушення гемостазу при герпетичних інфекціях досить різноманітні і передбачають: пряму дію на тромбоцити

(віруси можуть інфікувати тромбоцити, порушуючи їхню функцію адгезії й агрегації); пошкодження ендотелію судин (вірусна інфекція може призводити до запалення й пошкодження ендотелію судин, що сприяє активації системи згортання крові); вплив на фактори згортання (віруси можуть модулювати експресію факторів згортання крові, що призводить до порушення балансу між прокоагулянтними та антикоагулянтними механізмами); відповідь організму на вірусну інфекцію також може призводити до розвитку порушень гемостазу через активацію комплементу й утворення цитокінів.

Ендотелін-1 – це потужний вазоконстриктор, який відіграє важливу роль у регуляції судинного тону. Його рівень може підвищуватися при різних патологічних станах, зокрема, запальних процесах. Ендотелін-1 зменшує діаметр судин, що може призводити до підвищення артеріального тиску, спричиняє ріст і розмноження клітин гладких м'язів, що може призводити до потовщення стінок судин, стимулює утворення інших прозапальних медіаторів, посилюючи запальну реакцію, а також зумовлює згортання крові й утворення тромбів.

При герпетичних інфекціях відбувається активна взаємодія вірусу з імунною системою, що призводить до розвитку запальної реакції. Ця реакція може стимулювати утворення ендотеліну-1, що, своєю чергою, може посилювати запалення і призводити до таких наслідків: порушення мікроциркуляції (звуження судин може ускладнити доставку кисню і поживних речовин до інфікованих тканин, уповільнюючи процес загоєння); посилення запалення (підвищений рівень ендотеліну-1 може посилити запальну реакцію, пошкоджуючи тканини та продовжуючи захворювання); ризик тромбоемболічних ускладнень (підвищене згортання крові може призводити до утворення тромбів, які можуть закупорювати судини і викликати серйозні ускладнення).

Існує обмежена кількість досліджень, присвячених вивченню рівня ендотеліну-1 у дітей із герпетичними інфекціями. Однак існуючі дані свідчать, що в таких дітей може спостерігатися підвищення рівня цього вазоконстриктора. Саме тому проведене нами дослідження сконцентроване на визначенні рівня ендотеліну-1 у дітей із порушеннями в системі гемостазу, індукованими герпетичними інфекціями, а також на встановленні

його зв'язку з активністю запального процесу.

Форма впровадження: використання результатів дослідження у практичній діяльності відділення онкогематології з блоками інтенсивної високодозної поліхіміотерапії шляхом визначення рівня ендотеліну-1.

Суть впровадження: запровадження визначення рівня ендотеліну-1 як маркера активності, тяжкості порушень гемостазу у дітей із герпетичною інфекцією.

Назва відділення (підрозділу), у якому будуть впроваджуватись результати: онкогематологічне відділення КНП «Миколаївська обласна дитяча клінічна лікарня МОР», обговорено та затверджено на засіданні.

Початок впровадження: 29.12.2025

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Соціально-економічний ефект. Визначення рівня маркеру ендотеліну-1 у дітей із герпетичною інфекцією дає можливість визначити активність та ступінь важкості порушень гемостазу. Впровадження даних маркерів зменшенню дитячої смертності та оптимізації використання ресурсів охорони здоров'я.

Відповідальний за впровадження:

завідувач відділення онкогематології
з блоками інтенсивної високодозної
поліхіміотерапії
КНП «МОДКЛ МОР»



Віктор Медведєв

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Медичний директор

КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня ВОР»

Др. Оксана МОРАВСЬКА



2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Порушення гемостазу, індукованих герпетичною інфекцією у дітей.

Автор: аспірантка очної (денної) форми навчання Кузь Ольга Віталіївна кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, кафедра педіатрії №2

Джерела інформації:

1. In *The 9 th International scientific and practical conference "Science in the modern world: innovations and challenges"* (May 15-17, 2025) Perfect Publishing, Toronto, Canada. 2025. 853 p. (p. 99)

Актуальність дослідження: Визначення рівня маркера ІЛ-1 у дітей, хворих на герпетичну інфекцію, має важливе значення для сучасної педіатричної практики. Герпетична інфекція у дитячому віці часто супроводжується активацією імунозапальних процесів, що безпосередньо впливають на систему гемостазу. Дослідження рівня інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) дає можливість своєчасно визначити наявність та ступінь тяжкості порушень гемостатичної системи, що є ключовим для оцінки ризику ускладнень і прогнозування перебігу захворювання. Впровадження визначення ІЛ-1 у клінічну практику сприяє ранньому виявленню патологічних змін, оптимізації лікувальної тактики та контролю ефективності терапії. Це, у свою

чергу, сприяє зменшенню дитячої смертності, покращенню якості медичної допомоги та раціональному використанню ресурсів системи охорони здоров'я.

Форма впровадження: Використання результатів дослідження у практичній діяльності клінічних підрозділів та у навчальному процесі (лекції, практичні заняття, науково-дослідницька діяльність студентів і лікарів-інтернів).

Суть впровадження: запровадження визначення рівня ІЛ-1 як прогностичного маркера виявлення порушень гемостазу у дітей із герпетичною інфекцією.

Назва відділення (підрозділу), у якому будуть впроваджуватись результати: онкогематологічне відділення КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня ВОР», обговорено та затверджено на засіданні.

Початок впровадження: 12.11.2025

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Соціально-економічний ефект: визначення рівня маркеру ІЛ-1 у дітей із герпетичною інфекцією дає можливість визначити наявність та ступінь важкості порушень гемостазу. Впровадження даних маркерів зменшенню дитячої смертності та оптимізації використання ресурсів охорони здоров'я.

Відповідальний за впровадження: завідувач онкогематологічного відділення КНП «ВОДКЛ ВОР» Олена ПРИСЯЖНЮК.

