

© П.П. Кіш, Г.М. Коваль, В.О. Петров, Є.І. Русин, С.М. Туряниця, А.І. Когутич, В.Д. Симулик, А.А. Ганько, М.Т. Марошан, 2013

УДК 616. 155.-32-022:578.825.1]-02-036.1.

П.П. КІШ, Г.М. КОВАЛЬ, В.О. ПЕТРОВ, Є.І. РУСИН, С.М. ТУРЯНИЦЯ, А.І. КОГУТИЧ, В.Д. СИМУЛИК, А.А. ГАНЬКО, М.Т. МАРОШАН
Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра мікробіології, вірусології, імунології з курсом інфекційних хвороб, Ужгород

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ У ДОРОСЛИХ

У статті описані клінічні симптоми та лабораторні синдроми при інфекційному мононуклеозі. Особливості перебігу та основні схеми лікування. Вивчено найчастіші ускладнення після інфекційного мононуклеозу, та відстрочені наслідки. Проаналізовано епідеміологічні показники серед дорослих в Закарпатській області.

Ключові слова: інфекційний мононуклеоз, лімфаденіт, вірус Епштейн-Барра, імунодефіцит, імуномодулятори, інтерферони

Вступ. Однією з актуальних проблем сучасної медицини є висока інфікованість населення одним із представників опортуністичних збудників – вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ). Практикуючі лікарі в своїй повсякденній практиці частіше стикаються з клінічно маніфестними формами первинної Епштейна-Барр-вірусної інфекції (ЕБВІ) у вигляді гострої, як правило, не верифікованою респіраторною інфекцією (більше 40 % випадків) або інфекційним мононуклеозом (ІМ) (близько 18 % всіх захворювань) [1, 2]. У більшості випадків ці захворювання протікають доброякісно і закінчуються одужанням, але з довгочасною персистенцією ВЕБ в організмі перехворілих [1, 3–5].

Однак, у 10–25 % випадків первинне інфікування ВЕБ, що протікає безсимптомно, і гостра ЕБВІ можуть мати несприятливі наслідки [6–9] з формуванням лімфопроліферативних і онкологічних захворювань, синдрому хронічної втоми, ВЕБ-асоційованого гемофагоцитарного синдрому та ін. [7, 9, 14].

На думку багатьох дослідників, лікування ЕБВІ-мононуклеозу (ЕБВІМ) не вимагає призначення специфічної терапії [5–7]. Лікування хворих, як правило, проводиться в амбулаторних умовах. Показаннями до госпіталізації слід вважати тривалу лихоманку, виражений синдром тонзиліту або синдром ангіни, полілімфаденопатію, жовтяницю, анемію, обструкцію дихальних шляхів, болі в животі і розвиток ускладнень (хірургічних, неврологічних, гематологічних, з боку серцево-судинної і дихальної систем, синдром Рея). При легкому та середньотяжкому перебігу ЕБВІ ІМ хворим доцільно рекомендувати палатний або загальний режим з поверненням до звичайної діяльності на адекватному для кожного конкретного хворого фізичному та енергетичному рівні. Проведене багатоцентрове дослідження показало, що необґрунтовано рекомендований ліжковий режим подовжує період одужання і супроводжується тривалим астеничним синдромом, що вимагає медикаментозного лікування [8–12].

Думки про доцільність призначення антибактеріальних препаратів при лікуванні ЕБВІМ вельми суперечливі. На думку Gershburg E. (2005), тонзиліт при ІМ часто асептичний і призначення антибактеріальної терапії не виправдано. Також немає сенсу в застосуванні антибактеріальних засобів при катаральній ангіні [4]. Показанням для призначення антибактеріальних препаратів є приєднання вторинної бактеріальної інфекції (розвиток у хворого лакунарної або некротичної ангіни, таких ускладнень, як пневмонія, плеврит та ін.), про що свідчать більше трьох діб виражені запальні зміни показників крові і фебрильна лихоманка. Вибір препарату залежить від чутливості мікрофлори на мигдаликах хворого до антибіотиків і можливих побічних реакцій з боку органів і систем.

Найбільш дискусійним залишається питання про призначення протівірусної терапії хворим з ЕБВІ. В даний час відомий великий перелік препаратів, що є інгібіторами ВЕБ реплікації в культурі клітин [4, 5, 7–14].

За даними E. Gershburg, J.S. Pagano (2005), усі сучасні «кандидати» для лікування ЕБВІ можуть бути розділені на дві групи, які пригнічують активність ДНК-полімерази ВЕБ:

1) ациклічні аналоги нуклеозидів (ацикловір, ганцикловір, пенцикловир, валацикловір, валганцикловір, фамцикловир);

2) ациклічні аналоги нуклеотидів (цідофовір, адефовір).

В останні роки все частіше для лікування ЕБВІ стали застосовувати рекомбінантні альфа-інтерферони (Інtron А, Роферон-А, Реаферон-ЄС) по 1 млн МЕ в / м протягом 5–7 днів або через день; при хронічній активній ЕБВІ – 3 млн МЕ в / м 3 рази на тиждень, курс 12–36 тижнів.

Проаналізовано клінічні форми інфекційного мононуклеозу у різних вікових групах хворих. Встановлено, що клінічними особливостями ІМ у дорослих є: лімфаденопатія, яка випереджає розвиток гострого тонзиліту на 3–4 дні, переважні

прояви катарального тонзиліту, тривала температурна реакція, нерідко відсутні спленомегалія. На фоні помірного лейкоцитозу, а нерідко і лейкопенії, поява віроцитів на 1-му тижні недуги ускладнюють діагностику ІМ на ранніх стадіях хвороби.

Мета дослідження. Встановити особливості клінічного перебігу ІМ у дорослих залежно від віку, гематологічних і серологічних показників. Актуальність вивчення даної патології обумовлена не тільки відсутністю засобів специфічної профілактики та етіотропної терапії, але й широкою циркуляцією збудника серед населення, специфічною тропністю вірусу до імунокомпетентних клітин.

Аналіз захворюваності на ІМ у місті Ужгород за останні 2 роки показав, що щорічно реєструвалося від 80 до 105 випадків (інтенсивний показник

(ІІ) коливався від 8,61 до 113,1 на 100 тис. населення), що відповідало середнім інтенсивним загальнодержавним показникам. В Україні в ці роки ІІ коливався від 4,55 до 5,9. Спостерігається тенденція до зростання захворюваності на ІМ.

Матеріали та методи. Спостерігали за 44 хворими, які перебували на стаціонарному лікуванні у Обласній клінічній інфекційній лікарні міста Ужгорода, в різний час протягом 2 років.

Результати досліджень та їх обговорення. Поліморфізм клінічних симптомів ІМ викликає діагностичні труднощі у лікарів первинної ланки охорони здоров'я. Діагностика його проста лише при типовому перебігу і характерних гематологічних і серологічних змінах. Розбіжності діагнозів при госпіталізації у наступні роки спостережень коливалось від 30 до 73 %.

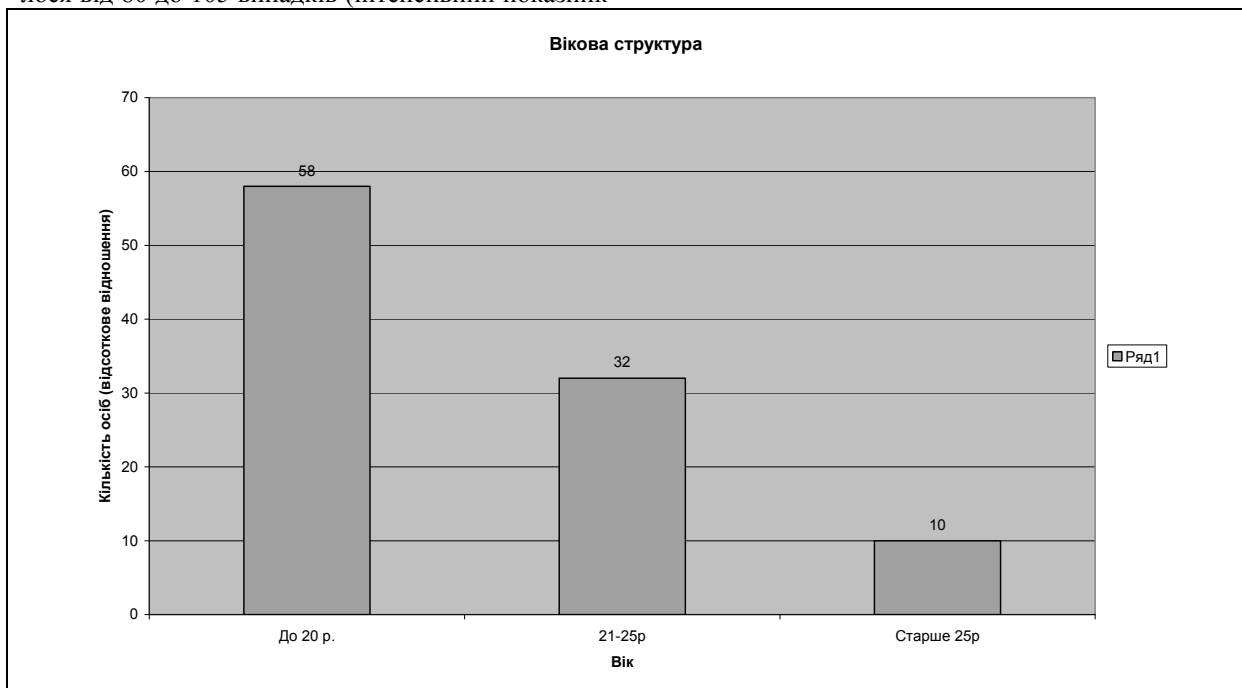


Рис. 1. Вікова структура пацієнтів, госпіталізованих в інфекційний стаціонар з ІМ.

Із 44 хворих лише 31,9 % були направлені з діагнозом ІМ, інші – з помилковими діагнозами: гострий тонзиліт – 24,4 % пацієнтів, грип та ГРЗ – 8,5 %, гарячка нез'ясованого генезу – 5,4 %, дифтерія ротової частини глотки – 5,3 %, вірусний гепатит – 5,2 %, без діагнозу – 18,3 % тощо. Госпіталізація хворих була пізньою: 21,1 % госпіталізовані наприкінці 1-го тижня хвороби, основна кількість хворих – 46,8 % – на 2-му тижні, 19,1 % – на 3-му тижні і 13,0 % – поступили пізніше 21-го дня хвороби. Захворюваність на ІМ спостерігалась протягом всього року без вираженої сезонності. Необхідно відзначити, що тривалість середнього ліжко-дня у хворих на ІМ не є переконливою, оскільки у деяких випадках вони виписувались до настання повного одужання, тобто до нормалізації показників периферійної крові, розмірів печінки і селезінки. До моменту виписки повне

клінічне одужання спостерігалось у всіх хворих з лейкопенією, у половини хворих з нормоцитозом і у 35,0 % з лейкоцитозом. Кількість проведених ліжко-днів: до 10 днів – 47 %, 11–15 днів – 42 %, більше 15 днів – 11 %, і, як видно, більшість (84 %) провели в лікарні до двох тижнів.

Гострий початок хвороби був у 79,7 % хворих, поступовий – у 20,3 %. Більше ніж у половини осіб (65,9 %) хвороба починалася з болю у горлі. Досить часто спостерігались знобіння (34,0 %), головний біль (31,1 %), катаральні прояви (47,0 %). У 5 пацієнтів захворювання починалося з жовтяниці, у 3 – з диспептичних проявів, у 2 – з нейротоксикозу.

Найбільш постійним симптомом хвороби була гарячка (89 %), гіперемія слизової оболонки ротової частини глотки (63 %), слабкість (66 %), болі в горлі (63 %), головний біль (49 %), збільшення

мигдаликів різного ступеня (61,5 %). Один із раних і постійних симптомів – збільшення лімфатичних вузлів, особливо шийних, у 26 % хворих вже з перших днів хвороби. Поліаденопатія, переважно, передувала ураженню носової частини глотки і виникненню гострого тонзиліту. Збільшення лімфатичних вузлів виявлено у 26 % хворих: збільшення шийних лімфатичних вузлів – у 25 % хворих, шийних і піднижньощелепних – у 46 %, збільшення більше двох груп – у 26 %. Болючість лімфатичних вузлів спостерігалась лише у 10 % хворих, частіше у людей молодого віку, ознаки гепатиту (пожовтіння шкіри та склер, нудота, блювання, порушений апетит, потемніння сечі) – у 32 %. Необхідно відзначити частоту, так званих, вторинних тонзилітів (зумовлених вірусно-бактерійною мікрофлорою) – у 72 % пацієнтів: катарального – у 35 %, лакунарного – у 26 %, некротичного (нерідко наліт виходив за межі мигдаликів) – у 8,4 %. Бактеріологічно обстежувалися всі хворі з гострим тонзилітом (провізорний скринінг на дифтерію), з яких у 30,2 % пацієнтів виділена патогенна флора: при посіві із зіву на мікрофлору збудник висіяно у 37 % хворих, з них: β – гемолітичний стрептокок (*Str. Pyogenes*) – 29 %, пневмокок (*Str. Pneumoniae*) – 29 %, золотистий стафілокок (*St. Aureus*) – 42 %, та мікробні асоціації. Враховуючи це, більшість хворих отримувала антибіотики (захищені цефалоспорины) ще на догоспітальному етапі, які виявлялися неефективними.

Одним з постійних клінічних симптомів були збільшення печінки – у 47 % хворих, селезінки – у 32 %. У 31,2 % пацієнтів селезінка залишалася в межах норми. Симптоми гострого гепатиту спостерігалися у 5,2 % хворих, гіпербілірубінемія була помірною і не перевищувала 50 мкмоль/л з переважанням прямої фракції. Підвищення активності АЛАТ сироватки крові було у 4 пацієнтів. Тривалість жовтяниці не перевищувала 7–10 днів. У 12,7 % осіб спостерігали розеолезний, папулезний, велико-плямистий висип, іноді з тенденцією до злиття на 7–15 день хвороби. Він утримувався від 3–4 до 10 діб і у половини хворих виникав на фоні лікування антибіотиками. У більшості обстежуваних підвищення температури тіла була в межах 38°С, у 28,0 % – 38–39°С, вище 39°С – у 13,3 %. Тривалість гарячки також була різною – від декількох днів до 26 і більше, а без гарячки – 11 %, до 7 днів – 58 %, більше 7 днів – 31 %. Висота, тривалість і характер температури не залежали від віку хворого. Призначення глюкокортикоїдів в дозі 1мг/кг нормалізувало температуру тіла у 80–90 % хворих на 4–5 добу. Ці обставини підтверджують імунний, цитокіновий генез гарячки при ІМ. Лейкоцитоз зареєстрований у 52 % пацієнтів. Зміни лейкоцитарної формули характеризувались лімфоцитозом (74 %) у 77,8 % хворих, появою моноцитоподібних лімфоцитів на 6–12 день недуги – до 55–72 %. Атипові мононуклеари більше 10 % були виявлені у 52 % осіб. Гіперлейкоцитоз, як і лейкопенія, були винятком (рис. 2).

Картина крові при ІМ

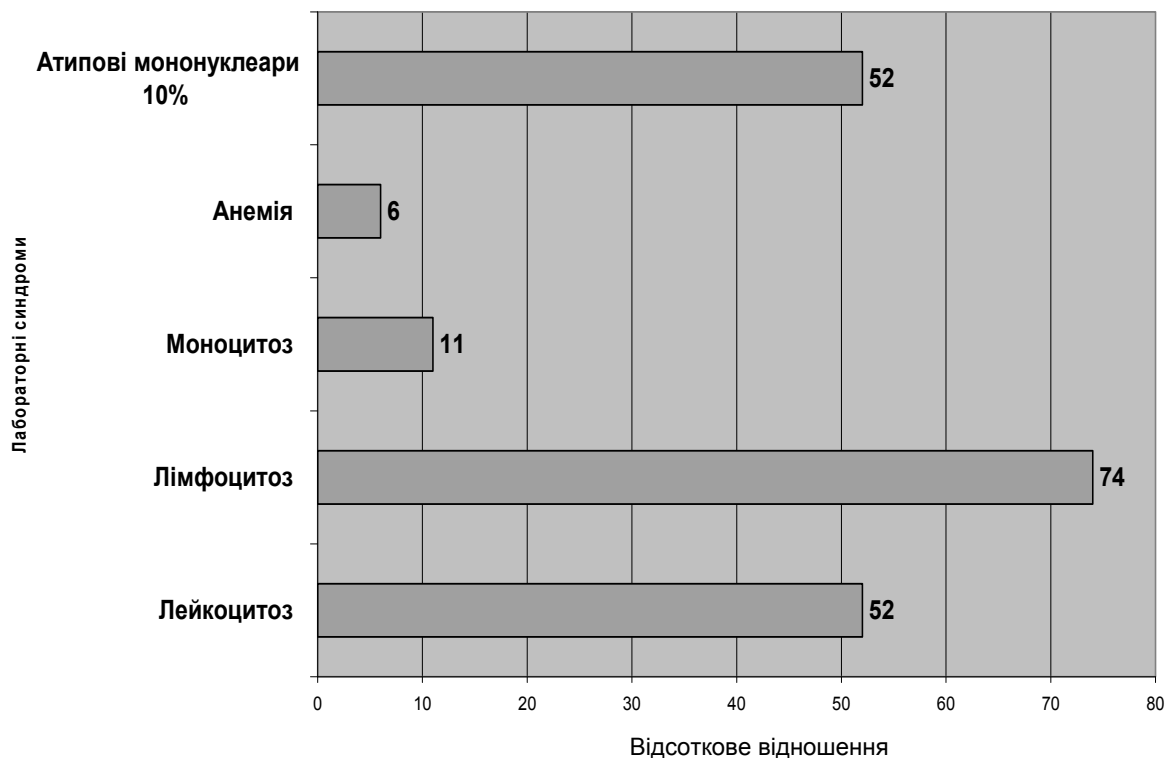


Рис. 2. Картина крові при ІМВ

Перебіг ІМ у 11 пацієнтів старше 35 років був тяжким з атипичним перебігом. Хворі госпіталізувались у пізні терміни: 2–3-й тиждень недуги. З діагнозом ІМ було направлено тільки 2 особи. Перебіг недуги був на несприятливому преморбідному фоні: вегетосудинна дистонія (1), хронічний гастрит, гепатохолецистит (2), недостатність мітрального клапана (1), цукровий діабет (1). Початок хвороби гострий, висока температура тіла спостерігалась у всіх осіб протягом 2–3 тижні, виражені симптоми інтоксикації: головний біль, кашель, болі у м'язах, суглобах. Ураження носової частини глотки, одутлості обличчя, утрудненого носового дихання не було, що, можливо, пов'язано з інволюційними процесами в лімфоїдній тканині. Одним із ранніх симптомів – збільшення задньошийних, нерідко у поєднанні з підщелепними, лімфатичних

вузлів. Слизова оболонка ротової частини глотки незначно гіперемована, піднебінні мигдалики збільшені (гіпертрофія II–III ступенів), гнійні нальоти спостерігались тільки у 3 пацієнтів. Збільшення печінки було у всіх пацієнтів, селезінки – у 4 осіб. У 3 хворих спостерігалась субіктеричність склер і шкіри. Підвищення рівня білірубину до 35–43 мкмол/л, підвищення показників АлАТ – 1,5–3,1–4,6 од. У 2 пацієнтів був короподібний висип, який виник ще на догоспітальному етапі на введення б-лактамних антибіотиків. Діагноз ІМ у 5 % осіб підтверджено виявленням антитіл класу ІgМ до капсидного антигена VCA/ВЕБ. При вірусологічному дослідженні методом полімеразно-ланцюгових реакцій (ПЛР) у лейкоцитах периферійної крові 74 % обстежуваних виявлений ДНК EBV, у 11 % – виявлення Іg М EBNA (рис. 3).

Лабораторне підтвердження

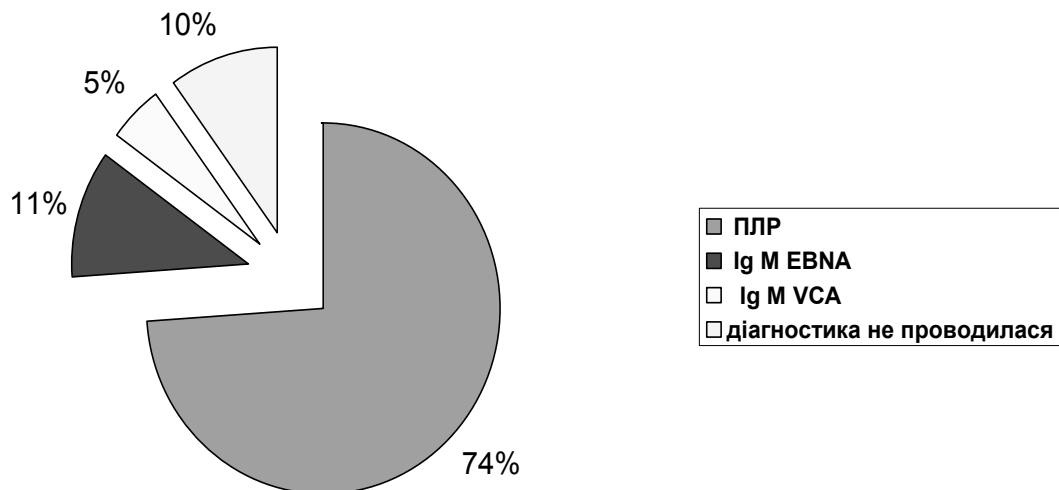


Рис. 3. Верифікація ІМ специфічними імунологічними та молекулярними маркерами

Отже, до особливостей, які ускладнюють диференційну діагностику ІМ у дорослих, можна віднести, крім віку хворих, наявність в початковому періоді болю у м'язах і суглобах. Ступінь тяжкості недуги, в основному, середній. Лімфаденопатія випереджає розвиток гострого тонзиліту, який у більшості без нальотів.

Доцільність призначення антибіотиків при ІМ є дискусійною, оскільки деякі дослідники вважають, що антибіотики слід призначати тільки в разі виділення стрептококів у ротовій порожнині [9, 12]. Інші дослідники, Вазіанова Ж.І., Богданов І.І., вважають, що антибіотики спричиняють масову загибель природної грамнегативної мікрофлори

травного каналу і розвиток дисбактеріозу. Ендотоксини, що виділяються при загибелі мікроорганізмів, всмоктуються у кров'яне русло, спричиняючи гіперстимуляцію В-клітинної ланки імунітету. У подальшому це призводить до імунологічного реагування не тільки на ендотоксин збудника, а й на інші токсини, що потрапляють з кишки [13]. Лікування хворих на ІМ, викликаний ВЕБ, за даними літератури [12, 14], повинно бути комплексним, проводитися під лабораторним контролем і включати застосування препаратів: похідних нуклеотидів, імунокоректорів, замісних імуноотропних препаратів, глюкокортикостероїдних гормонів, симптоматичних середників.

Похідні нуклеотидів – валацикловір (валтрекс), ацикловір, курс лікування не менше 14 днів, перші 7 днів бажано вводити внутрішньовенно. Вони пригнічують розмноження вірусів у клітині, призначаються в разі важкого перебігу хвороби у поєднанні з інтерфероном-альфа по 1 млн ОД на два введення на добу. Доцільно застосовувати імуноглобуліни для внутрішньовенного введення при важкому ступені хвороби до 10–15 г та аналоги гормонів тимуса: тимоген, імунофан, тактивін. Стероїдні гормони (глюкокортикоїди в дозі 1 мг/кг/добу коротким курсом не більше 5–7 днів). В якості індуктора інтерферону при важкому перебігу ЕБВІ рекомендується використовувати Циклоферон по 250 мг (12,5 % 2,0 мл) в/м, 1 раз на добу, протягом 10 днів.

Висновки.

1. Клінічні форми ІМ у дорослих були наступними: у хворих до 30 років переважали глоткові (тонзиллярна та тонзило-залозиста) форми, у старших – позаглоткові (залозисто-вісцеральні) форми хвороби.

2. До клінічних особливостей перебігу ІМ у дорослих можна віднести: лімфоаденопатію, яка випереджає розвиток гострого тонзиліту на

3–4 дні, переважання катарального тонзиліту, триваліша температурна реакція, нерідко відсутня спленомегалія, схильність до розвитку гепатиту на фоні гострих проявів ІМ.

3. На фоні помірного лейкоцитозу, а нерідко і лейкопенії, віроцити з'являються повільніше, не раніше 2-го–3-го тижнів, в ряді випадків відсутні атипові мононуклеари, що сприяє лікарським помилкам та обґрунтовує використання ІФА та ПЛР діагностики в рутинній практиці сімейного лікаря та на первинній мережі надання медичної допомоги.

4. Атиповий перебіг і відсутність віроцитозу на першому тижні недуги ускладнюють діагностику ІМ на ранніх стадіях хвороб, призначення неадекватної терапії призводить до високої персистенції вірусу в нашій популяції та зростанню числа вторинних імунодефіцитів, що матиме віддалені негативні наслідки у зрілому працездатному віці.

Більшість пацієнтів не спостерігаються в кабінетах інфекційних захворювань поліклінік, не проходять періодичних оглядів, що призводить до розвитку вторинних форм EBV – інфекції. Настороженість лікарів щодо даної нозології, допоможе змінити ситуацію на краще.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Возіанова Ж.І. Інфекційний мононуклеоз як поліетіологічне захворювання / Ж.І. Возіанова, А.І. Глей // Сучасні інфекції. — 2009. — № 2. — С. 37–41.
2. Маричев І.Л. Діагностика уражень центральної нервової системи вірусів Епштейна–Барр / І.Л. Маричев // VI з'їзд інфекціоністів України. Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами — Одеса, 2011. — С. 249–251.
3. Марков І.С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза / И.С. Марков. — К.: АртЕк, 2012. — С. 45–87.
4. Фролов В.М. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции в практике врача-инфекциониста / В.М. Фролов // Сучасні інфекції. — 2010. — № 2. — С. 102–108.
5. Шостакович-Корецька Л.Р. Ураження нервової системи, спричинене гострою герпесвірусною інфекцією Епштейна–Барр / Л.Р. Шостакович-Корецька // VI з'їзд інфекціоністів України. Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами — Одеса, 2011. — С. 225–227.
6. Коляда Т.І. Клініко-імунологічні паралелі інфекційного мононуклеозу різного ступеня тяжкості / Т.І. Коляда, В.М. Козько, Н.Ф. Меркулова [та ін.] // Інфекційні хвороби. — 2011. — № 1. — С. 10–13.
7. Мустафина Ж.Г. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности организма у больных с офтальмопатологией / Ж.Г. Мустафина, Ю.С. Крамаренко, В.Ю. Кобцева // Клини. лаб. диагностика. — 2008. — № 5. — С. 47–49.
8. Чистякова Г.Н. Использование интегральных гематологических индексов для оценки степени аутоинтоксикации организма при осложнённой гестозом беременности / Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева, И.И. Ремизова // Клиническая лабораторная диагностика. — 2010. — № 12. — С. 34–37.
9. Кажина М.В. Интегрально-математические показатели гемограммы как критерии оценки тяжести течения хронического аднексита и эффективности терапии при традиционном методе лечения / М.В. Кажина, В.С. Васильев, Н.Н. Карлович // Клини. лаб. диагностика. — 2013. — № 1. — С. 42–44.
10. Островский В.К. Некоторые данные о показателях нормы лейкоцитарного индекса интоксикации / В.К. Островский, Р.Р. Алимов, О.П. Машенко [и др.] // Клини. лаб. диагностика. — 2011. — № 1. — С. 45–46.
11. Деконенко Е.П. Поражения нервной системы, вызываемые вирусами герпеса / Е.П. Деконенко, М.А. Лобов, Ж.Р. Идрисова // Невролог. журн. — 2009. — № 4. — С. 46–51.
12. Долгих М.С. Герпесвирусные инфекции у иммунодефицитных пациентов / М.С. Долгих // Тер. архив. — 2011. — № 11. — С. 59–65.
13. Кононенко В.В. Етіологічна діагностика і класифікація герпесвірусних уражень центральної нервової системи Нейроінфекції. Інші інфекційні хвороби. / В.В. Кононенко // Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України. — Харків, 2011. — С. 78–81.
14. Kawa K. Epstein-Barr virus-associated diseases in humans / K. Kawa // Int. J. Hematol. — 2010. — № 2. — P. 108–117.

P. KISH, G. KOVAL, V. PETROV, E. RUSIN, S. TURJANITSA, A. KOGUTICH, V. SIMULUK, A. GANJKO, M. MAROSHAN.

*Uzhhorod National University, Medical Faculty,
Department of Microbiology, Virology, Immunology with Courses of Infectious Diseases,
Uzhhorod.*

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF THE COURSE OF THE INFECTION MONONUCLEOSIS OF ADULTS

The article describes the clinical symptoms and laboratory syndromes in infectious mononucleosis. The peculiarities of the course and basic medical schemes. Study of major complications after infectious mononucleosis, and deferred consequences. Analyzed epidemiological indicators of adults and Transcarpathian region.

Key words: infectious mononucleosis, lymphadenitis, Epstein-Barr virus, immunodeficiency, immunomodulators, interferon

Стаття надійшла до редакції: 4.03.2013 р.