

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

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

**Київ – 2014**

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

**«УЗГОДЖЕНО»**

Директор Департаменту реформ  
та розвитку медичної допомоги  
МОЗ України

М. Хобзей

05. 03 2014 р.

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

**(02.14/24.14)**

**Київ — 2014**

**Установа-розробник:**

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

**Укладачі:**

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

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

к.мед.н. Глей А.М. 067 258 08 53

**Рецензенти:**

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

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

**Зміст**

Перелік умовних скорочень.....	4
1. Вступ .....	5
2. Етіологія та патогенез .....	7
3. Епідеміологія .....	10
4. Клінічні прояви .....	12
5. Перебіг інфекційного мононуклеозу .....	18
6. Ускладнення інфекційного мононуклеозу .....	19
7. Діагностика ІМ .....	21
7.1. Неспецифічна діагностика ІМ .....	21
7.2. Специфічна діагностика ІМ .....	22
8. Лікування ІМ .....	25
9. Висновки .....	29
Перелік рекомендованої літератури .....	30

## Перелік умовних скорочень

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

## 1. Вступ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 2. Етіологія та патогенез

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 3. Епідеміологія

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 4. Клінічні прояви

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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



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

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



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

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

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

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

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

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



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



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

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



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

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

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

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

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

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

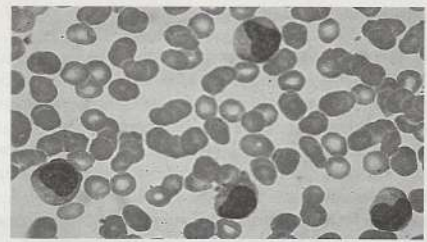


Рис. 6. Атипівні мононуклеари в крові хворого П. на EBV інфекційний мононуклеоз (клініка інфекційних хвороб НМУ імені О.О.Богомольця).

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

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

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

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

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

## 5. Перебіг інфекційного мононуклеозу

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 6. Ускладнення інфекційного мононуклеозу

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

Серед різноманітних ускладнень, що трапляються рідко, менше ніж у 1% хворих, в літературі описують розрив селезінки, міокардит, перикардит, пневмоніт, кон'юнктивіт, психологічні порушення, неврологічні ускладнення: стовбуровий енцефаліт, паралічі черепних нервів, в т. ч. параліч Белла або прооплегія (параліч м'язової мускулатури, зумовлений ураженням лишевого нерву), синдром Гієна-Барре, синдром Ландрі, поліневрит, поперековий м'єліт, психоз, оптичний неврит, мозочкова атаксія.

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

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

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

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

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

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

## 7. Діагностика ІМ

### 7.1. Неспецифічна діагностика ІМ

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

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

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

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

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

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

## 7.2. Специфічна діагностика ІМ

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

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

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

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

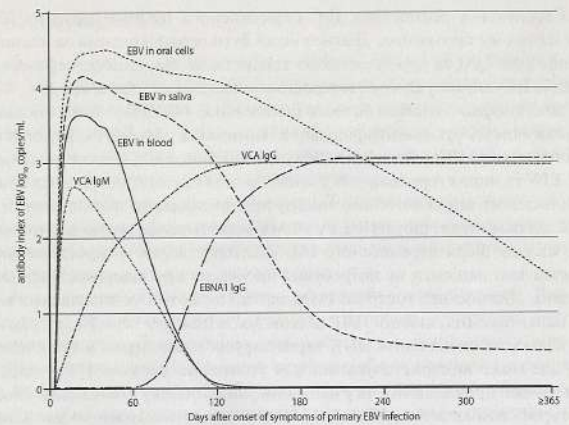


Рис. 7. EBV-інфекційний мононуклеоз. Динаміка вірусного навантаження і серологічний профіль (Clin Microbiol Rev. 2011 January; 24(1): 193–209).

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

Таблиця 2. Серологічна відповідь на EBV інфекцію

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

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

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

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

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

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

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

## 8. Лікування ІМ

*Дієта.* З огляду на залучення в інфекційний процес печінки призначається відповідна дієта №5. Контроль за адекватним харчуванням має враховувати наявність у частини пацієнтів худоти, зниження апетиту впродовж перших 2-х тижнів хвороби. Абсолютне виключення алкоголю є обов'язковим. До статне вживання рідини є не менш важливим за дотримання дієти, особливо у пацієнтів із гарячкою.

*Режим, обмеження фізичної активності.* Ліжковий режим не є обов'язковим, але будь-які спортивні заняття, а особливо — «контактні» види спорту, протипоказані впродовж хвороби і у період реконвалесценції, в залежності від терміну нормалізації загального стану і розмірів селезінки.

*Антипіретики.* Помірна гарячка не потребує антипіретиків. Важливо призначити дезінтоксикаційну терапію. Зазвичай інфузійне внутрішньовенне введення кристалолідів, реосорбілакту є доцільним у випадках вираженої інтоксикації із високою гарячкою або за наявності утрудненого ковтання внаслідок тонзиліту. Більшості хворих достатньо збільшити пероральне вживання рідини (негазована мінеральна вода, фруктові і ягідні морси, липовий чай) до 2–3 літрів на добу, в залежності від висоти гарячки і ознак загального інтоксикаційного синдрому. Серед антипіретиків доцільно надавати перевагу ацетамінофену у порівнянні із аспірином з огляду на ризик крововиливів у селезінку і інших проявів геморагічного синдрому. Слід пам'ятати, що при циклічному перебігу ІМ гарячка регресує впродовж тижня, але може зберігатися до 3 тижнів.

*Анальгетики.* Доцільно призначати в ранній період ІМ при наявності скарг на сильний біль у горлі. Використовують ацетамінофен всередину, для дорослих — по 500 мг 1–4 рази на добу за необхідності — впродовж декількох днів на початку хвороби, місцево — полоскання горла 1–2% розчином натрію гідрохлориду 4 р на добу, 2% розчином лідокаїну гідрохлориду — 2 р на добу.

*Антигістамінні препарати.* Лоратадин, для дорослих — 0.01 г — 1 таблетка 1 раз на добу впродовж 7 днів.

*Антибіотики.* Основним показанням для призначення антибактеріальної терапії при ІМ є наявність гострого тонзиліту. Слід пам'ятати, що напівсинтетичні пеніциліни протипоказані при ІМ з огляду на те, що їхнє призначення зазвичай призводить до появи алергічного висипу.

Препаратами вибору є група макролідів (азитроміцин, кларитроміцин у стандартних дозах перорально курсом до 5 днів) або бензилпеніциліну-натрієвої солі внутрішньом'язово. Цефалоспорины 2 покоління в стандартних дозах для дорослих можуть теж призначатися всередину або внутрішньом'язово і є ефективними, але в деяких випадках теж викликають екзантему.

**Глюкокортикостероїди (ГКС).** Показаннями для призначення ГКС є тяжкий перебіг хвороби, наявність ускладнень: верхня обструкція дихальних шляхів, автоімунна анемія, автоімунна тромбоцитопенія, гіперспленомегалія, тяжкі токсико-алергічні прояви. Преднізолон у добовій дозі 30-60 мг на добу (0,001 г/кг) призначають перорально в 2 прийоми (вранці і вдень) коротким курсом до 5 діб, бажано — одночасно із антибіотикотерапією.

**Противірусні препарати.** Переважна більшість хворих на ІМ не потребує противірусного лікування з огляду на те, що хвороба зазвичай є само-лімітуючою, має сприятливий перебіг і прогноз. Призначення селективних противірусних препаратів має бути виваженим, із урахуванням тяжкості і тривалості перебігу, наявності ускладнень хвороби, фонових патологій, особливо — імунодефіцитного статусу пацієнта.

Підхід до призначення означеної групи ліків має бути індивідуальним, особливо у пацієнтів із набутим імунодефіцитом внаслідок ВІЛ-інфекції, онкологічної патології, реципієнтів донорських тканин після трансплантації.

Хронічна активна ЕВВ-інфекція, реактивована герпесвірусна інфекція потребують лікування противірусними препаратами, але за умов ретельної верифікації діагнозу, лабораторно підтвердженої активної реплікації вірусу, що спричинив патологічний процес.

Сьогодні класом противірусних препаратів, який був досліджений в лікуванні герпесвірусних інфекцій, в тому числі ЕВВ і СМВ інфекцій, в контрольованих клінічних дослідженнях є нуклеозиди (за механізмом дії — інгібітори вірусної ДНК-полімерази).

Активність нуклеозидних препаратів проти ЕВВ, СМВ, ННВ-6 доведена у ряді досліджень *in vitro*. На жаль сьогодні не існує стандартної формули для порівняння активності означених препаратів *in vitro* із клінічною ефективністю.

Концентрація нуклеозидних препаратів, в тому числі ацикловіру і ганцикловіру, в плазмі не відображає вільному противірусній активності препарату. Нуклеозидні аналоги мають проникнути в інфіковану вірусом клітину, трансформуватися в активний метаболіт трифосфат, який інгібує синтез вірусної ДНК. Динаміка концентрації, періоди напіврозпаду активних метаболітів, скоріш за все, цілком корелюють із противірусною ефективністю *in vivo*, тим не менше внутрішньоклітинну концентрацію нуклеозид трифосфату важко оцінити аналітично.

Внутрішньовенне і пероральне застосування ацикловіру в лікуванні ІМ вивчалось в ряді досліджень. Результати випробувань показали суттєвий вплив препарату на зменшення концентрації ЕВВ у фарингеальному секреті, але не продемонстрували значимої клінічної ефективності.

Перевагою валацикловіру є значно вища біодоступність при пероральному застосуванні — 50% у порівнянні із ацикловіром (10–20%),

Таким чином, валацикловір має більш потужний потенціал антивірусної активності при ЕВВ-ІМ *in vivo*. Призначення препарату хворим на ІМ в дозі 3 г на добу впродовж 10 днів суттєво зменшує концентрацію вірусу в фарингеальному секреті і в крові. Серед пацієнтів, яким було призначено валацикловір відзначено скорочення тривалості і більш легкий перебіг хвороби у порівнянні із групою контролю.

Ганцикловір проявляє противірусну активність відносно ЕВВ, СМВ, ННВ-6 *in vitro*. Доведена клінічна ефективність препарату в лікуванні СМВ-інфекції, в тому числі — ІМ. Сьогодні відсутні результати контрольованих випробувань ганцикловіру, що підтверджують клінічну ефективність ганцикловіру в лікуванні ЕВВ-інфекції. Застосування препарату в лікуванні ІМ обмежують серйозні побічні ефекти ганцикловіру.

Фамцикловір демонструє *in vitro* противірусну активність відносно ЕВВ, СМВ і може застосовуватись в лікуванні ІМ, за наявності показань до противірусної терапії в дозі 500 мг 3 р/добу протягом 10 днів.

Специфічні імуноглобуліни. Використання специфічних імуноглобулінів у лікуванні переважної більшості хворих на ІМ є недоцільним.

У випадках затяжного або тяжкого перебігу хвороби, ускладнень з боку нервової системи, при лабораторно визначеній недостатності гуморального імунітету відмічено позитивний вплив імуноглобулінів на регрес клінічних проявів, прискорення термінів одужання.

**Протефлазид в лікуванні інфекційного мононуклеозу.** Нами вперше доведена ефективність препарату Протефлазид в лікуванні ЕВВ-інфекційного мононуклеозу у дорослих.

Протефлазид — препарат рослинного походження з прямою противірусною дією. Препарат містить активні речовини: флавоноїдні глікозиди, які були отримані з диких злаків *Deschampsia caespitosa* L. і *Calamagrostis epigaeos* L.

Перевагою препарату є відсутність селективної противірусної дії, що дозволяє використовувати його в лікуванні ІМ незалежно від етіології. Серед основних механізмів дії провідне місце належить прямій противірусній активності за рахунок пригнічення вірусспецифічних ферментів ДНК-полімерази, тимідинкінази та зворотньої транскриптази у вірусінфікованих клітинах.

Протефлазид індукує синтез ендогенних альфа- і гама-інтерферонів, позитивно впливає на клітинну імунну відповідь за рахунок збільшення кількості цитотоксичних Т-лімфоцитів, натуральних кілерів, оптимізації функціональної активності мононуклеарів і нейтрофілів; має антиоксидантні властивості, проявляє апоптозомодуючу дію. Вивчення антивірусної активності протефлазиду відносно ЕВВ в системі лімфобластоїдної культури клітин Raji дозволило зробити висновок про інгібуючу активність препарату щодо репродукції вірусу.

Однією з переваг протекфлазиду є його безпечність. Препарат не викликає рефрактерності імунотропних клітин до індукції інтерферону, добре переноситься хворими, не має тератогенних, мутагенних і токсичних властивостей. Алергічні прояви, пов'язані з прийомом препарату, реєструються рідко. Серед побічних дій можливі загострення хронічного гастродуоденіту, рефлюкс-езофагіту, поодинокі випадки діареї.

За результатами наших досліджень значимий терапевтичний ефект препарату Протекфлазид отримано у хворих на EBV ІМ.

Лікування призначалось добовою дозою 30 крапель впродовж 2-х місяців під контролем рівня вірусемії. За нашими спостереженнями призначення протекфлазиду в дозі 10 крапель тричі на добу терміном 2 місяці, скорочує тривалість вірусемії та терміни хвороби у порівнянні з хворими, які не отримували протівірусної терапії.

На 10-й день застосування протекфлазиду (в середньому 18-й день хвороби) нормалізацію рівня трансаміназ зареєстровано у 76,3%, а зникнення атипичних мононуклеарів — у 84,2% хворих.

За результатами наших досліджень, при динамічному обстеженні хворих на наявність ДНК вірусу в плазмі крові (ПЛР, якісне визначення) через 2 місяці від початку лікування ДНК EBV визначалась у 48,6% хворих, які отримували протекфлазид, та у 94,9% хворих, які отримували базисну терапію.

Лікування тяжких форм EBV-інфекції. В лікуванні хронічної активної EBV-інфекції застосовують протівірусні препарати, хімотерапевтичні та імунотропні засоби, EBV-специфічні цитотоксичні Т-лімфоцити, трансплантацію гемопоетичних клітин. Потенційно небезпечна EBV-інфекція у пацієнтів після трансплантації в першу чергу потребує відновлення імунного статусу. В лікуванні застосовують моноклональні anti-CD20 (рітуксімаб) у поєднанні із хімотерапією, імунотерапією із використанням CD8+ Т-клітин.

## 9. Висновки

1. ІМ є поліетіологічним захворюванням. Серед дорослих основним етіологічним чинником є EBV — 54,11% випадків. На долю CMV припадає 20,77%, EBV+CMV — 15,46%, HHV6 — 0,48% випадків. Хворим з підозрою на ІМ, враховуючи можливість поліетіологічності захворювання та мікст-патології, необхідно проводити поглиблене специфічне обстеження, включаючи всю групу родини герпесвірусів.
2. ІМ у дорослих переважно перебігає типово незалежно від етіологічного чинника. Відсутність деяких типових для ІМ симптомів не дає підстав для виключення цього діагнозу, а потребує відповідного специфічного обстеження. У 2,42% хворих за власними спостереженнями були відсутні характерні гематологічні зміни (атипові мононуклеари визначались у відносно меншій кількості — менше за 10%). У 16,91% хворих ІМ перебігав із ускладненнями. Тяжкий перебіг захворювання та розвиток ускладнень достовірно частіше ( $p < 0,05$ ) спостерігався у хворих на EBV інфекційний мононуклеоз.
3. Особи, які перенесли ІМ, повинні знаходитись під наглядом інфекціоніста не менше 6 місяців. При атипичному перебігу гострих інфекційних захворювань необхідно проводити додаткове обстеження для виключення можливої реактивації герпес-вірусних інфекцій.
4. При відсутності позитивних результатів специфічних вірусологічних та імунологічних досліджень у хворих з наявною типовою клінічною картиною інфекційного мононуклеозу, можливе встановлення діагнозу «інфекційний мононуклеоз невідомої етіології», з обов'язковим подальшим наглядом інфекціоніста і гематолога та повторними лабораторними дослідженнями на герпесвіруси та антитіла до ВІЛ.
5. УЗД ОЧП є важливим додатковим методом для діагностики ІМ, його дані можуть слугувати критеріями тяжкості перебігу, виявлення ускладнень, ефективності лікування та прогнозування наслідків. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини рекомендується проводити хворим на ІМ в гострий період з метою своєчасного виявлення абдомінальних ускладнень та в динаміці протягом щонайменше 3 місяців.
6. Протекфлазид в дозі 10 крапель тричі на добу протягом 1-2 місяців (під контролем визначення ДНК вірусу) є ефективним у лікуванні хворих на EBV інфекційний мононуклеоз. Монотерапія протекфлазидом за розробленою схемою скорочує тривалість вірусемії, терміни хвороби.



### Перелік рекомендованої літератури

1. Глей А.І. Інфекційний мононуклеоз, етіологічні та клінічні особливості // Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. — Київ, 2008. — 20 с.
2. Глей А.І. Протефлазид у лікуванні хворих на інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Епштейна-Барр // Сучасні інфекції. — 2008. — №3-4. — С. 121-124
3. Інфекційні хвороби/ за ред. О.А.Голубовської — Київ: Медицина, 2012. — 727 с
4. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Эпштейна — Барр вирусом //Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. — 2011. — № 4. —С. 69-75
5. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека //Український медичний часопис. — 2012. — № 5 (91)
6. Корчинський М.Ч., Глей А.І. Можливості використання ультразвукової діагностики в обстеженні дорослих хворих на інфекційний мононуклеоз // Сучасні інфекції. — 2007. — №3. — С. 11-15
7. Крамарев С.О. Клінічні варіанти інфекції, спричиненої вірусом Епштейна-Барр, у дітей // Інфекції в практиці врача. — 2007. — № 2/1. — С. 42-47
8. Леженко Г.О., Усачова О.В., Сіліна Є.А., Пахольчук Т.М. Інфекційний мононуклеоз у дітей: клініко-імунологічна характеристика //Журнал «Актуальная инфектология». — 2013. — № 1. — С. 103-124.
9. Отчето научно-исследовательской работе «Изучение механизмов действия биологически активных веществ лечебной субстанции протефлазида». Академия медицинских наук Украины. Институт эпидемиологии и инфекционных болезней имени Л.В.Громашевского. 2010. —84 С.
10. Про затвердження протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей: [Протокол діагностики та лікування інфекційного мононуклеозу у дітей] // Наказ МОЗ України N 354 від 09.07.2004
11. Balfour, H. H., Jr., et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of valomaciclovir (VALM) for infectious mononucleosis, abstr. //V1256a. Abstr. 49th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., San Francisco, CA. American Society for Microbiology, Washington. — 2009.
12. Balfour, H. H., Jr., et al. A virologic pilot study of valacyclovir for infectious mononucleosis // J. Clin. Virol. — 2007. — 39:16-21.
13. Bell, A. T., B. Fortune, and R. Sheeler. Clinical inquiries. What test is the best for diagnosing infectious mononucleosis? // J. Fam. Pract. — 2006. — 55:799-802.
14. Gärtner B., Preiksaitis J.K. EBV viral load detection in clinical virology // J. Clin. Virol. — 2010. — V. 48. — P. 8290.
15. Gotoh, K., et al. Clinical and virological characteristics of 15 patients with chronic active Epstein-Barr virus infection treated with hematopoietic stem cell transplantation // Clin. Infect. Dis. — 2008. — 46:1525-1534.
16. Gulley, M. L., and W. Tang. Using Epstein-Barr viral load assays to diagnose, monitor, and prevent posttransplant lymphoproliferative disorder // Clin. Microbiol. Rev. — 2010. — 23:350-366.
17. Hadinoto, V., et al. On the dynamics of acute EBV infection and the pathogenesis of infectious mononucleosis // Blood. — 2008. — 111:1420-1427.
18. Hislop, A. D., G. S. Taylor, D. Sauce, and A. B. Rickinson. Cellular responses to viral infection in humans: lessons from Epstein-Barr virus. Annu // Rev. Immunol. — 2007. — 35:587-617.
19. Klutts, J. S., B. A. Ford, N. R. Perez, and A. M. Gronowski. Evidence-based approach for interpretation of Epstein-Barr virus serological patterns // J. Clin. Microbiol. — 2009. — 47:3204-3210.
20. Luzuriaga, K., and J. L. Sullivan. Infectious mononucleosis // N. Engl. J. Med. — 2010. — 362:1993-2000.
21. Oludare A. ., et al. Progress and Problems in Understanding and Managing Primary Epstein-Barr Virus Infections // Clin Microbiol Rev. — 2011. — 24(1): 193-209.
22. Preiksaitis, J. K., et al. Interlaboratory comparison of Epstein-Barr virus viral load assays // Am. J. Transplant. — 2009. — 9:269-279.
23. Scherrenburg J. Detailed analysis of EpsteinBarr virusspecific CD4+ and CD8+ T cell responses during infectious mononucleosis / Scherrenburg J., Piriou E.R., Nanlohy N. M., van Baarle D. // Clin. Exp. Immunol. — 2008. — № 153. — P. 231-239.