

2/2009

СУЧАСНІ ІНФЕКЦІЇ

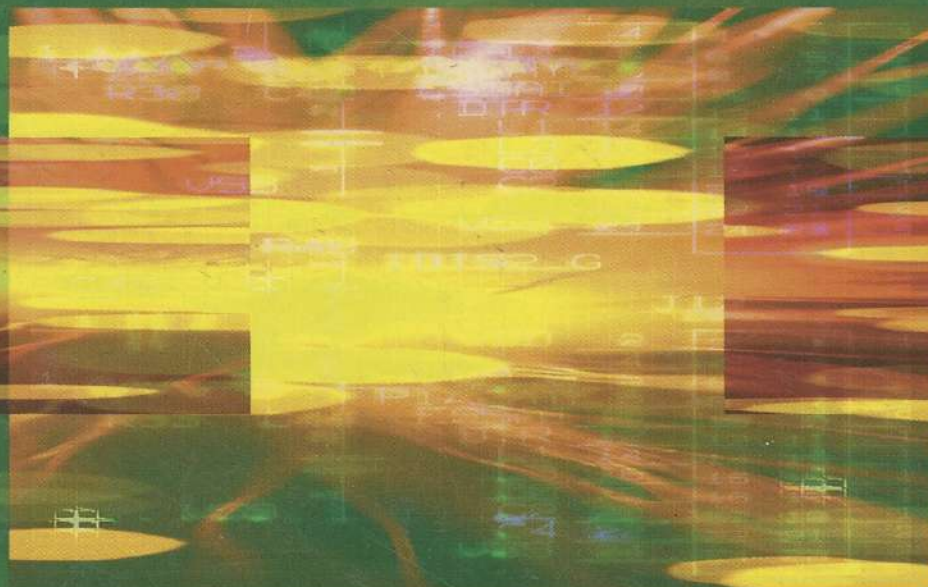
На допомогу практичному лікарю

МОЗ повідомляє

Оригінальні дослідження

Випадки з практики

Огляди, лекції



УДК: 616.155.-32-022:578.825.1-05-036.7

УСКЛАДНЕННЯ EBV-ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ У ДОРΟΣЛИХ

А.І.ГЛЕЙ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

ключові слова:

інфекційний мононуклеоз, ускладнення, асцит

Інфекційний мононуклеоз (ІМ), спричинений вірусом Епштейна-Барр (EBV), — захворювання, що в більшості випадків характеризується сприятливим перебігом. Тяжкий перебіг хвороби спостерігається не більше ніж у 30% випадків, а частота ускладнень, що значно погіршують прогноз, не перевищує 5%. Найчастіше описують неврологічні та гематологічні ускладнення хвороби.

Серед неврологічних ускладнень ІМ найбільшу небезпеку для хворого становить енцефаліт, розвиток якого спостерігається в 1% випадків [4], що характеризується поліморфізмом клінічних проявів (хореоподібні рухи, психомоторне збудження, паралічі, галюцинації, порушення дихання, коматозні стани тощо) і залежить від точної локалізації вогнищ патологічного процесу. Поеднання уражень головного та спинного мозку, периферичних і черепних нервів може урізноманітнювати неврологічні прояви. Описані такі ускладнення, як менінгіт, синдром Гійєна-Барре, синдром Ландрі, поліневрит, психоз [4]. Majid A. et al. (2002) спостерігали хворих з гострим EBV-ІМ, ускладнених розвитком мієлорадикулітів та енцефаломієлорадикулітів з лімфоцитарним плеоцитозом, наявністю атипових мононуклеарів, підвищеним рівнем білка та позитивною ДНК EBV в спинномозковій рідині [12]. Серед інших неврологічних ускладнень повідомляють про прозоплегію (параліч мимічної мускулатури, зумовлений

ураженням лицьового нерва, що в 40% випадків є двобічним), неврит зорового нерва, мозочкову атаксію [16]. Як одне з ускладнень гострого EBV-ІМ називають підгостру сенсорну нейропатію, що характеризується зниженням чутливості, псевдоатетозом, арефлексією та змінами (при МРТ-дослідженні) в центральних та дорзальних відділах грудного відділу спинного мозку [14].

Серед гематологічних ускладнень ІМ виділяють тяжку автоімунну та апластичну анемію, виражений агранулоцитоз та тромбоцитопенію. Важка тромбоцитопенія може бути причиною геморагічного синдрому, що проявляється петехіальною висипкою, крововиливами та кровотечами, гематурією, гематомою селезінки [7,10]. Можливий розвиток EBV-асоційованого гемофагоцитарного синдрому, що проявляється анемією, тромбоцитопенією, панцитопенією та десемінованою внутрішньосудинною коагулопатією, нерідко з летальним наслідком [2,7].

Серед абдомінальних ускладнень гострого EBV-ІМ найчастіше описують розрив селезінки, що зустрічається в 0,5% випадків, переважно у чоловіків 20-30 років на другому — третьому тижнях хвороби. Це ускладнення характеризується появою раптового гострого болю в животі з іррадіацією в ліве плече, тахікардією та гіпотонією, у більшості хворих позитивні симптоми подразнення очеревини. У 15-20% випадків можливий повторний розрив органа. Через несвоєчасну діагностику, затримку в

наданні невідкладної допомоги летальність може перевищувати 30% [2].

Абдомінальні ускладнення можуть проявлятися панкреатитом, проктитом, апендицитом, перфорацією кишечника. Дисфункція органів дигестивної системи може призводити до розвитку синдрому мальабсорбції. EBV ІМ може ускладнюватись гепатитом з тяжким перебігом, що супроводжується масивними некрозами печінки та розвитком печінкової коми [3, 6, 8, 13, 15].

Серед інших ускладнень гострого EBV ІМ описують розвиток міокардитів, перикардитів, інтерстиційних пневмоній та нефриту з виходом в гостру ниркову недостатність [9, 11, 17]. У разі приєднання вторинної бактеріальної мікрофлори можуть виникати паратонзиліти та паратонзиллярні абсцеси, гнійні запалення лімфатичних вузлів, синуїти, мастоїдит, сіалоаденіт, анаеробний сепсис. До більш рідких ускладнень відносять орхіт, тиреоїдит, стоматит, бронхіт, увеїт, пітиріаз (*pityriasis rubra pilaris*) [1, 2, 8]. У науковій літературі описані кілька сотень випадків розвитку синдрому Лем'єра (септицемія з тромбозом яремної вени), в тому числі і як ускладнення EBV ІМ [5]. Фульмінантний перебіг EBV ІМ частіше зустрічається у пацієнтів з хворобою Дункана, при якому розвивається гемофагоцитарний синдром, що характеризується лімфаденопатією, гепатоспленомегалією, інтермітуючою гарячкою, вираженою анемією чи панцитопенією, коагулопатією та гепатитом. Летальні виходи хвороби у таких пацієнтів унаслідок розриву селезінки, масивного некрозу печінки, крововиливів у мозок та асфіксії досягають 50% [7].

Треба зауважити, що в сучасній літературі багато повідомлень стосується поодиноких випадків або невеликих груп хворих, і дані щодо частоти та структури ускладнень гострого EBV ІМ досить суперечливі серед різних вікових категорій пацієнтів.

Метою нашого дослідження стало вивчення структури та частоти ускладнень у дорослих хворих на гострий EBV ІМ.

Матеріали та методи

Дослідження проводились на клінічних базах кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету в

інфекційних відділеннях Центральної міської клінічної лікарні та клінічних лікарень № 9 і № 15 у період з 2004-2007 рр. Обстежено 112 хворих, середній вік яких становив 18,7 років, переважали чоловіки — 68 (60,71%) осіб. Переважна більшість пацієнтів (87 осіб, 77,67%) — студентство; 57 (65,51%) із них проживали в гуртожитках. У 67 (59,82%) хворих відзначався середньотяжкий, у 45 (40,18%) — тяжкий перебіг хвороби.

Для виконання роботи використовувалися клінічні та лабораторні методи досліджень, що включали загальноклінічні, біохімічні, імунологічні, вірусологічні та ультразвукові дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП).

Специфічна діагностика EBV ІМ проводилася за допомогою методу імуноферментного аналізу (ІФА) — визначення в крові хворих *anti EBV(VCA) IgM*, *anti EBV(EBNA) IgG*) та полімеразної ланцюгової реакції — визначення DNA EBV в клітинах плазми крові. Діагноз гострого EBV ІМ встановлювали при виявленні *anti EBV(VCA) IgM* та DNA EBV та негативних результатах досліджень на *anti EBV(EBNA) IgG*. Всі пацієнти були ВІЛ-негативні та не мали грубої хронічної патології, що могла б суттєво вплинути на основні клініко-лабораторні прояви хвороби.

Результати дослідження та їх обговорення

Ускладнення зафіксовані у 29 (25,89%) осіб — 8 (27,59%) хворих з середньотяжким та у 21 (72,41%) — з тяжким перебігом хвороби. Структура та тривалість ускладнень представлена в таблиці.

Дані сучасної літератури щодо структури ускладнень гострого EBV ІМ — розвиток переважно неврологічних та гематологічних патологій — розходяться з отриманими результатами нашої роботи. Найчастіше (62,07%) в обстежених нами хворих зустрічались абдомінальні ускладнення. У 5 хворих з тяжким та у 2 з середньотяжким перебігом хвороби були явища панкреатиту, які проявлялись нудотою, блюванням та болем у животі. У них відзначались помірне підвищення активності діастази (амілази) та характерні зміни в підшлунковій залозі при УЗД — збільшення в розмірах органа, пониження ехогенності та розмитість паренхіми.

Таблиця

Структура ускладнень та їх тривалість у обстежених хворих

| Ускладнення | n | Тривалість симптомів, дні (M ± m) | |
|---------------------------------|---|-----------------------------------|----------------------|
| | | Середньо-тяжкий перебіг, n=8 | Тяжкий перебіг, n=21 |
| Паратонзиллярний абсцес | 4 | | |
| Паратонзиліт | 7 | 5,3±0,4 | 5,5±0,3 |
| Реактивний панкреатит | 7 | 4,2±0,2 | 4,6±0,3 |
| Асцит | 5 | - | 8,1±0,4 |
| Інфаркт селезінки | 4 | - | 7,2±0,7 |
| Підкапсульна гематома селезінки | 2 | - | 5,0 |

Решта абдомінальних ускладнень (підтверджені даними УЗД ОЧП) були зареєстровані лише у хворих з тяжким перебігом: у 5 (17,24%) осіб — короткочасний асцит, у 4 (13,79%) хворих — явища інфаркту селезінки, у 2 (6,90%) пацієнтів — підкапсульна гематома селезінки. Ці ускладнення були діагностовані завдяки УЗД ОЧП, приводом для проведення якого був у більшості хворих помірний біль у животі, переважно у лівій підреберній області. Будь-яких інших клінічних симптомів та лабораторних порушень, які б могли стати підставою для виявлення цієї патології, у хворих не було. Враховуючи характер виявлених ускладнень, ці пацієнти були під наглядом хірурга, проводилось УЗД ОЧП у динаміці та відповідна терапія.

Повідомлень про таке ускладнення EBV ІМ, як асцит, у літературі ми не зустрічали, однак спостерігали хворих, у яких розвинувся асцит за відсутності будь-якої фонові патології гепатобіліарного тракту.

Для ілюстрації наводимо приклад — випадок з історії хвороби № 9213792 пацієнта П., 27 років, що знаходився в інфекційному відділенні з 17.02 до 01.03.2004 року. До відділення вступив на 16 добу хвороби, скаржився на помірний біль у горлі, слабкість, утруднення носового дихання, висипку на тілі, підвищення температури тіла до 37,3°C. Захворювання мало поступовий початок зі слабкості та збільшення в розмірах шийних лімфатичних вузлів. Протягом першого тижня хвороби температура тіла залишалась нормальною, наростала загальна слабкість, з'явилось почуття закладеності носа, продовжували збільшуватись у розмірах шийні лімфатичні вузли. Болі в горлі почали турбувати з 10.02, тоді ж температура тіла підвищилась до 39°C. Хворий звернувся до дільничного лікаря, встановлено діагноз лакунарної ангіни, призначено амоксил (0,5 x 4 рази на добу внутрішньо). На тлі прийому антибіотика зберігались болі в горлі та висока температура (39-39,5°C). 13-16.02 турбував помірний біль у животі, без чіткої локалізації, постійного характеру. 14-15.02 відзначався гіарейний синдром (3-4 рази на добу), характер випорожнення рідкий, не рясний, без патологічних домішок. Нудота, блювання відсутні. 16.02 з'явилась висипка на шкірі,

хворий повторно звернувся до лікуючого лікаря. Встановлено діагноз "Інфекційний мононуклеоз?", направлений на стаціонарне лікування. На момент вступу до стаціонару хворий заперечував будь-яку документовану хронічну патологію та алергічні реакції в минулому. При вступі — загальний стан середньої тяжкості, температура тіла 37,3°C. На шкірі обличчя, грудях та спині рясний макуло-папульозний висип. Яскрава гіперемія слизової оболонки ротоглотки, гіпертрофія (II-III ступенів) піднебінних мигдаликів з гнійними нашаруваннями, утруднене носове дихання. Помірно болючі збільшені в розмірах до 1,5-2 см шийні та підщелепні, 1-1,5 см пахвинні та пахові лімфовузли з обох сторін. Іктеричність склер. Пальпаторно відзначались збільшені печінка (+2 см) та селезінка (+2 см). У гемограмі: помірний лейкоцитоз (10,6 x 10⁹/л), лімфоцитоз, нейтропенія, віроцитоз (30%), ШОЕ — 16 мм/год. При біохімічному дослідженні крові — АЛАТ — 377 u/l, АсАТ — 562 u/l, загальний білірубін — 33,7 ммоль/л (переважно за рахунок прямого), тимолова проба 22,3 од. Бактеріологічне дослідження на дифтерію — негативне. З ротоглотки при бактеріологічному дослідженні отриманий рідст епідермального стрептокока (IV ст.). Серологічні дослідження на маркери вірусних гепатитів А, В, С, CMV та ВІЛ-інфекцію — негативні. В крові хворого були виявлені *anti EBV IgM* (64,8 од.) та ДНК EBV (інтенсивність свічення — 255) при негативних *anti EBV IgG*. Під час проведення УЗД (18.02) відзначався гепалієнальний синдром (передньо-задній розмір правої долі печінки 13,7 см, лівої долі — 10,6 см, селезінка — 15,3 x 7,2 см, Smax — 115 см²), помірне розширення пор-

тальної (1,9 см) та селезінкової (1,1 см) вен. У черевній порожнині між нижнім краєм печінки і правою ниркою виявлено до 250 мл вільної рідини, ще близько 20 мл вільної рідини виявлено нижче нижнього полюса селезінки.

Хворий отримував цефтріаксон (2,0 на добу, внутрішньом'язово, 5 діб), преднізолон (25 мг, внутрішньо, 4 доби), лазикс, еуфілін, аскорутин та місцеве лікування (полоскання ротоглотки розчинами антисептиків). При повторному УЗД (25.02) дані з боку печінки залишались попередніми, децю зменшилися розміри селезінки (12,5 x 6,7 см, Smax — 107 см²). Вільної рідини в черевній порожнині не виявлено. Виписаний з клініки 01.03 в задовільному стані. Явища ангіни та екзантема регресували. Залишалися помірно збільшеними (до 1 см) шийні лімфатичні вузли. Зберігались лімфомоноцитоз (62%) та незначно підвищена активність АЛТ (59 u/l). Загальна кількість лейкоцитів та рівень білірубину нормалізувались. Заключний діагноз: ІМ (anti EBV IgM+, ДНК EBV+), жовтянична форма, тяжкий перебіг, асцит. Хворий знаходився під наглядом протягом 6 місяців, проводились УЗД ОЧП, лабораторне обстеження (загальний аналіз крові, дослідження рівня білірубину та цитолітичних ферментів, ДНК EBV, маркери ВГ В, ВГ С). Діагноз залишився попереднім, ознак хронізації процесу не зареєстровано, розміри печінки нормалізувались.

Наведений клінічний випадок демонструє можливість виникнення такого незвичайно-

го ускладнення при гострому EBV ІМ. Поява вільної рідини в черевній порожнині, значно виражений гепатолієнальний синдром та розширення печінкової і селезінкової вен були розцінені як прояв гострої портальної гіпертензії при тяжкому перебігу хвороби.

Інфаркт селезінки як ускладнення EBV ІМ встановлений на підставі виявлення при УЗД значно збільшених розмірів органа та клиновидних гіпоехогенних утворень за ходом гілок v. lienalis. Гематоми селезінки візуалізувались (в 2D у поєднанні з PD-режимом) як гіперехогенні утворення діаметром 1,5-1,8 см, акустична щільність яких протягом кількох днів спостереження знижувалась та наближалась до ехогенності органа.

Висновки

1. У структурі ускладнень гострого EBV ІМ у дорослих переважають абдомінальні (62,07%), такі як реактивний панкреатит (38,89%), асцит (27,78%), інфаркт (22,22%) та гематома селезінки (11,11%).
2. Абдомінальні ускладнення слугують одним із критеріїв встановлення ступеня тяжкості перебігу хвороби.
3. Для своєчасного виявлення ускладнень, призначення відповідної терапії та контролю ефективності лікування всім хворим з гострим EBV ІМ, особливо за наявності больового синдрому в животі будь-якої інтенсивності та локалізації, доцільно неодноразово проводити УЗД ОЧП протягом гострого періоду хвороби та, бажано, в періоді реконвалесценції.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Betto P., Vassilopoulou A., Colombari R., Veller-Fornasa C. Acute juvenile pityriasis rubra pilaris: a case report after mononucleosis infection. *G Ital Dermatol Venereol.* 2008 Aug;143(4):271.
2. Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 481-492.
3. Crum N.F. Epstein-Barr virus hepatitis: case series and review. *South Med J.* 2006 May; 99(5):544-7.
4. Francisci D., Sensini A., Fratini D. et al. Acute fatal necrotizing hemorrhagic encefalitis caused by Epstein-Barr virus in a young adult immunocompetent man. *J Neurovirol.* 2004 Dec;10(6):414-7.
5. Garimorth K., Kountchev J., Bellmann R. et al. Lemierre's syndrome following infectious mononucleosis. *Wien Klin Wochenschr.* 2008;120(5-6):181-3.
6. Hinedi T.B., Koff R.S. Cholestatic hepatitis by Epstein-Barr virus infection in an adult. *Dig Dis Sci.* 2003 Mar;48(3):539-41.
7. Idutsu K., Abe Y., Matsushima T., Sada E. et al. Two young adult cases of Epstein-Barr virus associated-hemophagocytic lymphohistiocytosis with monoclonal proliferation of virus-infected cells within a short period after primary infection. *Rinsho Ketsueki.* 2008 Nov;49(11):1541-7.
8. Lan K., Verma S.C., Murakami M. et al. Epstein-Barr Virus (EBV): infection, propagation, quantitation, and storage. *Curr Protoc Microbiol.* 2007 Aug;Chapter 14:Unit 14E.2.
9. Lei P.S., Lowichik A., Allen W., Mauch T.J. Acute renal failure: unusual complication of Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis. *Clin Infect Dis.* 2000 Dec;31(6):1519-24.
10. Likic R., Kuzmanic D. Severe thrombocytopenia as a complication of acute Epstein-Barr virus infection. 2004 Jan.31;116(1-2):47-50.
11. Lim I.S., Yun K.W., Moon K.C., Cheong H.I. Proteinuria in a boy with infectious mononucleo-

sis, C1q nephropathy, and Dent's disease. J Korean Med Sci. 2007 Oct;22(5):928-31.

12. Majid A., Galetta S.L., Sweney C.J. et al. Epstein-Barr virus myeloradiculitis and encephalomyeloradiculitis. Brain. 2002 Jan;125 (Pt 1):159-65.

13. Place E., Wenzel J.E., Arumugam R. et al. Successful plasmapheresis for extreme hyperbilirubinemia caused by acute Epstein-Barr virus. J Pediatr Oncol. 2007 May;29(5):323-6.

14. Rubin D.I., Daube J.R. Subacute sensori neuropathy associated with Epstein-Barr virus. Muscle Nerve. 1999 Nov;22(11):1607-10.

15. Szoko M., Matolcsy A., Kovacs G., Simon G. Spontaneous splenic rupture as a complication of symptom-free infections mononucleosis. Orv Hetil. 2007 Jul 22;148(29):1381-4.

16. Terada K., Nizuma T., Kosaka et al. Bilateral facial nerve palsy associated with Epstein-Barr virus infection with a review of the literature. Scand J Infect Dis. 2004;36(1):75-7.

17. Verma N., Arunabh S., Brady T.M., Charytan C. Acute interstitial nephritis secondary to infectious mononucleosis. Clin Nephrol. 2002 Aug;58(2):151-4.

УДК: 616.155.-32-022:578.825.1-05-036.7

А.И. Глей

**ОСЛОЖНЕНИЯ ЕВВ-ИНФЕКЦИОННОГО
МОНОУКЛЕОЗА У ВЗРОСЛЫХ**

В работе представлены данные о структуре и частоте развития осложнений острого EBV-инфекционного моноуклеоза у взрослых, среди которых преобладают абдоминальные (62,07%), такие как реактивный панкреатит (38,89%), асцит (27,78%), инфаркт (22,22%) и гематома селезенки (11,11%). Эти осложнения были диагностированы с применением ультразвукового исследования органов брюшной полости, которое целесообразно проводить всем больным с инфекционным моноуклеозом как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции.

UDC: 616.155.-32-022:578.825.1-05-036.7

A.I. Glej

**COMPLICATIONS EBV-INFECTIOUS
MONONUKLEOZ FOR ADULTS**

Information is in-process presented about a structure and frequency of development of complications of sharp EBV-infectious mononukleoz for adults which the abdominal (62,07%) prevail among, such as a reactive pancreatitis (38,89%), hydroperitoneum (27,78%), heart attack (22,22%) and haematoma of spleen (11,11%). These complications were diagnosed with the use of ultrasonic research of organs of abdominal region, which it is expedient to conduct to all patients with infectious mononukleozom as in a sharp period, so in a decubation.