

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ  
ІМ. Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО  
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ГЛЕЙ АНАТОЛІЙ ІВАНОВИЧ

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

**ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ,  
ЕТІОЛОГІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ  
ОСОБЛИВОСТІ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України.

**Науковий керівник:**

академік АМН України, Заслужений діяч науки та техніки, Заслужений лікар України, Лауреат Державної Премії України в галузі науки та техніки, доктор медичних наук, професор **Возіанова Жанна Іванівна**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, професор кафедри інфекційних хвороб.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Малий Василь Пантелійович**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб;

доктор медичних наук, професор **Фролов Валерій Митрофанович**, Луганський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб та епідеміології.

Захист відбудеться « \_\_\_\_ » 200 \_\_\_\_ р. о \_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 при ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України» за адресою: 01015, м. Київ, вул. Мазепи, 23.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України» за адресою: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 5.

Автореферат розісланий « \_\_\_\_ » 200 \_\_\_\_ р.

**Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
кандидат медичних наук**

О.Л. Панасюк

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Інфекційний мононуклеоз (ІМ) – захворювання, що супроводжується різноманітними клінічними і лабораторними проявами, найбільш закономірними з яких є реакція лімфатичних вузлів та гематологічні зміни [Лобзин Ю.В., 2000; Возіанова Ж.І., 2002]. До останнього часу його розвиток пов’язували виключно з вірусом Ештейна-Барр (ЕВ). По мірі збільшення можливостей вірусології та імунології, стало зрозумілім, що подібні патологічні зміни, окрім ЕВ, можуть викликати й деякі інші збудники, переважно представники родини герпесвірусів (ГВ). І якщо раніше, щоб не плутати з ЕВ-інфекцією, подібну патологію, зумовлену іншими лімфотропними вірусами описували як мононуклеозоподібний чи мононуклеозний синдром [Поляков В.Е., 1998; Хахалин Л.Н., 1998; Ходак Л.А., 1998; Катягіна М.Г., 1999], то останнім часом все частіше в літературі зустрічаються рекомендації об’єднати їх під загальною назвою «ІМ», додаючи етіологічну розшифровку [Возіанова Ж.І., 2004; Крамарев С.О., 2007; Малый В.П., 2008]. Однак у більшості випадків етіологічна структура хвороби залишається нерозшифрованою, а перебіг, вихід та наслідки значною мірою залежать від етіології збудника. Окрім того, актуальність проблеми, що розглядається, зумовлена й високою розповсюдженістю ГВ серед населення, легкістю зараження, часто латентним перебігом та довічною персистенцією [Возіанова Ж.І., 2002; Исаков В.А., 2006; Малый В.П., 2008].

Протягом останніх 10 років захворюваність на ІМ зросла більш ніж вдвічі [Шестакова І.В., 2008]. Ми вважаємо, що епідемічна ситуація, що склалась, може бути пояснена не стільки зростанням кількості сприйнятливих осіб, скільки покращенням якості діагностики. Вищі рівні захворюваності в м. Києві, ніж по Україні в цілому, можуть бути пояснені, в першу чергу кращими можливостями специфічної діагностики. До 2000 року в Україні діагностика ІМ проводилась виключно за допомогою реакцій гетероаглютинації, які не є суvero специфічними. Використання сучасних молекулярних методів діагностики можливе лише на рівнях обласних чи великих міських лікувальних установ [Марков И.С., 2002; Юлиш Е.И., Волосовец А.П., 2005; Mellstedt H., 2007].

Різноманітність клінічних варіантів перебігу хвороби зумовлює певні складності діагностики (особливо ранньої) та диференціальної діагностики. Надзвичайно складними для діагностики та диференціальної діагностики є випадки, коли захворювання не супроводжується характерними гематологічними змінами [Волоха А.П., Чернишова Л.І., 2003; Маррі Д., 2006; Пархоменко В.П., 2006; Wolf D.M., Friedrichs I., Toma A.G., 2007].

Найбільшу увагу інфекціоністів привертає гостра форма ІМ, що зазвичай перебігає сприятливо, проте не завершується повною елімінацією збудника. Подальший перебіг набуває латентного характеру, який може ніяким чином не проявляти себе майже все життя людини, але за наявності імунодефіциту можлива реактивація інфекції з тяжким ураженням органів та систем, що

клінічно проявляється менінгітами, енцефалітами, полірадікулоневритами, гепатитами та ін. [Шостакович-Корецька Л.Р., 2002; Кононенко В.В., 2003; Дубинська Г.М., 2007; Руденко А.О., 2007]. Останнім часом все більша увага приділяється ГВ і як представникам групи TORCH-інфекцій, доведена їх роль у розвитку гематологічних, неврологічних та онкологічних захворювань; певна роль придається у виникненні хвороби Альцгеймера, саркоїдозу, синдрому хронічної втоми та іншої патології [Фролов В.М., 2000; Молочков А.В., 2002; Ashshi A.M., 2003; Dedicoat M., 2004; Цинзерлінг В.А., 2005; Bechtel D., 2005; Харченко Ю.П., 2005; Юлиш Е.И., 2005; Крамарев С.О., 2007; Циснецька А.В., 2007]. Збудники ІМ виступають опортуністичними інфекціями при СНІДі. Проте роль кожного з ГВ у виникненні цих патологічних станів ще недостатньо визначена і потребує подальшого вивчення [Dhillon M.S., 2007; Han X.Y., 2007]. Характер же уражень значною мірою визначається етіологічним фактором, тому хворі, які перенесли гострий ІМ будь-якого генезу, повинні бути не лише проінформовані про можливі наслідки хвороби, але й перебувати під диспансерним наглядом [Возіанова Ж.І., 2004; Чхетіані Р.Б., Фролов В.М., 2005; Adler S.P., 2007; Крамарев С.О., 2007].

Не дивлячись на появу нових противірусних засобів, залишається актуальною проблема профілактики та лікування герпесвірусних інфекцій. Суперечлива клінічна ефективність багатьох з них, доцільність застосування та недосконалі схеми лікування зумовлюють різні, іноді протилежні підходи до терапії [Казмірчук В.Е., Мірошникова М.І., 2002; Кононенко В.В., 2003; Коробочко М.Ю., 2003; Дзюблик І.В., 2004; Williams-Aziz S.L., 2005; Харченко Ю.П., 2006; Малый В.П., 2008].

Поглиблене вивчення патологічних станів, що перебігають з мононуклеарною реакцією, дозволить уточнити структуру ГВ та їх частоту при виникненні цих захворювань, вивчити клінічні прояви та зв'язок тяжких патологічних станів з певним видом збудників, особливості лабораторної діагностики та оцінки отриманих результатів залежно від періоду хвороби, тяжкості перебігу, віку, супутньої патології та ін.

**З'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є частиною планових наукових досліджень кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України «Клініка, діагностика та лікування сучасної дифтерії», державний реєстраційний номер 48-315/6.

**Мета дослідження.** Підвищити якість діагностики та ефективність лікування інфекційного мононуклеозу на догоспітальному та госпітальному етапах шляхом визначення ролі різних герпесвірусів у виникненні цієї патології та їх впливу на клінічні та лабораторні прояви хвороби.

#### **Завдання дослідження.**

1. Дослідити статистичні дані щодо розповсюдженості інфекційного мононуклеозу за період 1998-2007 рр. в Україні та в м. Києві.
2. Оцінити якість діагностики інфекційного мононуклеозу та вплив терапії на перебіг хвороби на догоспітальному етапі.

3. Вивчити етіологічну структуру, особливості клінічних проявів інфекційного мононуклеозу залежно від збудника, тяжкості перебігу та періоду хвороби згідно даних клініки інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

4. Вивчити особливості перебігу та діагностики інфекційного мононуклеозу в поєднанні з іншою інфекційною патологією.

5. Проаналізувати інформативність та додаткові можливості існуючих методів діагностики інфекційного мононуклеозу, визначити найбільш доцільні.

6. Вивчити можливості оптимізації лікувальної тактики при інфекційному мононуклеозі з застосуванням препарату протефлазид.

#### **Об'єкт дослідження.** Дорослі хворі на інфекційний мононуклеоз.

**Предмет дослідження.** Клінічні прояви та лабораторні показники у хворих на ІМ залежно від етіології збудника, ступеня тяжкості перебігу та призначених лікування, ефективність своєчасної діагностики захворювання на догоспітальному та госпітальному етапах.

**Методи дослідження.** Загально-клінічні, біохімічні, бактеріологічні, вірусологічні, імунологічні, ультразвукові, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Підтверджено, що ІМ є поліетіологічним захворюванням, роль в його виникненні належить не лише EBV, а й іншим представникам родини ГВ, у тому числі у вигляді мікст-патології.

Вивчена роль окремих ГВ як етіологічних чинників серед хворих на ІМ.

Вивчена структура ускладнень ІМ залежно від його етіології. Доведено, що в їх структурі, незалежно від збудника ІМ, достовірно переважають абдомінальні ускладнення.

Вперше вивчена можливість лікування EBV ІМ протефлазидом та доведена його ефективність. Доведено, що дані ультразвукового дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП) є одними із важомих критеріїв визначення ступеня тяжкості ІМ та виявлення абдомінальних ускладнень на всіх етапах хвороби, можуть слугувати критеріями ефективності лікування та раннього прогнозування наслідків.

**Практичне значення одержаних результатів.** Описані клінічні варіанти перебігу ІМ залежно від його етіології, що полегшує можливості клінічної діагностики.

Доведено, що для ІМ любої етіології не характерна кореляція між вираженістю мононуклеарної реакції та тяжкістю перебігу і наслідками хвороби. Саме тому необхідно проводити диспансерний нагляд за реконвалесцентами, при необхідності з залученням лікарів інших спеціальностей (невропатолог, кардіолог, гастроenterолог) протягом не менше, ніж 6 місяців.

Доведено, що УЗД ОЧП є важливим методом для діагностики ІМ та виявлення його ускладнень, може слугувати критеріями тяжкості перебігу, ефективності лікування та прогнозування наслідків, що дозволяє використовувати цей метод в процесі лікування та нагляду за хворим.

Встановлено, що застосування за розробленою схемою протефлазиду при EBV IM скорочує тривалість вірусемії, терміни хвороби, запобігає розвитку рецидивів, що дозволяє пропонувати його для лікування EBV IM.

Матеріали дисертації використовуються при проведенні практичних занять і лекцій для студентів НМУ та при навчанні лікарів інтернів. Для використання в практичній медицині запропоновані інформаційний лист №119-2008 « Особливості етіологічної структури інфекційного мононуклеозу» та патент №14810 « Спосіб лікування інфекційного мононуклеозу, спричиненого вірусом Ештейна-Барра».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана здобувачем особисто і полягає в аналітичному огляді світової наукової літератури по даному питанню, веденні хворих та аналізі лабораторних показників, які проводились на базах Центральної міської клінічної лікарні та клінічних лікарень №№ 9 та 15 м. Києва. Здобувачем здійснена статистична обробка результатів дослідження, узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки та практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні теоретичні та практичні положення дисертації викладені та обговорені на науково-практичній конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів України «Керовані інфекції» (14-15 травня 2003 р., м. Івано-Франківськ), конференції Київського міського та обласного товариства інфекціоністів (29 вересня 2003 р., м. Київ), V міждисциплінарній науково-практичній конференції «Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій» (26-28 листопада 2003 р., м. Київ), науково-практичній конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів України «Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб» (30 травня – 1 червня 2005 р., м. Тернопіль), на VII з'їзді інфекціоністів України (27-29 вересня 2006 р., м. Миргород), науково-практичній конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів України «Хвороби печінки в практиці інфекціоніста» (26-27 квітня 2007 р., м. Донецьк), науково-практичній конференції для лікарів-інфекціоністів, лікарів сімейної медицини та невідкладної допомоги (24 травня 2007 р.) науково-практичній конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів України «Досягнення і проблеми клінічної інфектології» (21-22 травня 2008 року, м. Тернопіль).

**Публікації.** Результати дисертації відображені у 15 друкованих роботах – 6 статей, 7 тез, 1 патент, 1 інформаційний лист, у тому числі у виданнях, рекомендованих ВАК (4 статті).

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається з вступу, огляду літератури, розділів, присвячених характеристиці обстежених хворих, методів обстеження, розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, рекомендацій для практичної охороні здоров'я, списку використаних джерел. Робота викладена на 173 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 29 таблицями, 19 рисунками, включає 8 виписок з історії хвороби. Бібліографія складається з 213 джерел, у т.ч. 87 іноземних.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал та методи дослідження.** Дослідження проводилися в інфекційних відділеннях Центральної міської клінічної лікарні, клінічних лікарень №9 та №15 м. Києва, де в період 2002-2007 рр. обстежено 258 хворих (207 пацієнтів з гострим IM та 51 пацієнт з реактивацією EBV- та CMV-інфекцій на тлі іншої гострої інфекційної патології). Середній вік хворих –  $20,1 \pm 2,3$ , у чоловіків –  $21 \pm 1,4$ , жінок –  $19,6 \pm 2,6$  років. За віковим та статевим складом порівнювальні групи були подібні. Грубої хронічної патології внутрішніх органів, у обстежених хворих не було виявлено.

При встановленні діагнозів ми використовували класифікацію захворювань, керуючись МКХ-10 (1998 р.), в основу якої покладено етіологічний принцип. Була вивчена первинна медична документація (амбулаторні картки), особливу увагу звертали на характер терапії, яку хворі отримували до вступу в стаціонар.

Вивчені нами групи формувались методом суцільного відбору за умови негативного результату дослідження на ВІЛ-інфекцію. Всіх хворих спостерігали та обстежували в динаміці протягом гострого періоду хвороби. Частину з них обстежували додатково через 2-3, 6 місяців та 1 рік від початку хвороби. Суб'ективні, об'ективні дані та результати додаткових досліджень були зареєстровані в спеціально розробленій реєстраційній карті.

Хворим проводилися такі дослідження:

1. Загальні клінічні аналізи крові та сечі.
2. Біохімічні дослідження, що включають показники функціонального стану клітин печінки, міокарду, нирок (білурубін, АлАТ, АсАТ, ЛДГ, КФК, лужна фосфатаза, загальний білок та білкові фракції, коагулограма, сечовина, креатинін, діастаза), проводились методом ферментного аналізу на біохімічному аналізаторі «Express-550» фірми Ciba-Corning (Велика Британія).

3. Специфічну діагностику проводили за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) та методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Визначення специфічних маркерів в ІФА проводили на імуноферментному аналізаторі HUMAREADER (HUMAN) за допомогою тест-систем Vector-Best, EQUIPAR Diagnostics, UBI AGIWEL™, Monoliza, BioRad. У хворих на гострий IM проводились дослідження для визначення antiEBNA IgG, IgM, antiEBV EA IgM, antiEBV VCA IgM, IgG, antiCMV IgM, IgG з кількісним визначенням їх вмісту в умовних одиницях оптичної щільноти. У хворих на гострі вірусні гепатити (ВГ) досліджували antiHAV IgM, antiHBc IgM, HBsAg, HBeAg, anti HBe IgM та anti HCV. У хворих на кір та краснуху – відповідно anti-measles IgM, anti-rubella IgM. Методом ПЛР досліджували ДНК EBV, CMV, HHV<sub>6</sub>, HBV та РНК HCV в клітинах плазми крові за допомогою тест-систем «Apply Biosystems» виробництва Росії на ампіліфікаторах Perkin – Elmer (США). Всі хворим були проведені обстеження на ВІЛ (визначення anti HIV<sub>1/2</sub> методом ІФА). Діагноз гострого EBV IM встановлено хворим з позитивними antiEBV EA IgM та antiEBV VCA IgM при негативних antiEBNA IgG. Гострий CMV IM

підтверджували позитивні antiCMV IgM при негативних antiCMV IgG. Крім того, в крові у обстежених пацієнтів була наявна ДНК EBV та CMV відповідно. Хворим з позитивними маркерами гострих CMV та EBV-інфекцій встановлено діагноз EBV+CMV IM (конфекція). Діагноз HHV<sub>6</sub> IM встановлено хворому за результатами ПЛР (виявлення ДНК збудника в крові). Діагноз гострого IM невстановленої етіології встановлено на підставі клінічних та лабораторно-інструментальних даних з наявністю у гемограмі цих хворих більше 10% атипових мононуклеарів (AM). Обстеження на маркери EBV, CMV та HHV<sub>6</sub> у цих пацієнтів були негативними. Діагнози вірусного гепатиту А (ВГА) встановлено хворим з позитивними antiHAV IgM, гострого вірусного гепатиту В (ВГВ) - хворим, у яких в сироватці крові були виявлені ДНК HBV та antiHBc IgM, HBsAg, HBeAg при негативних результатах досліджень на маркери інших ВГ. Діагноз кору та краснухи у хворих підтверджували виявленням в сироватці крові відповідно antimeasles IgM та antirubella IgM. На користь реактивації ГВ свідчили поява в крові ДНК збудників, негативні дослідження на IgM та зростання титрів антитіл в парних сироватках IgG до відповідних антигенів.

4. При вступі до стаціонару хворих з запальними змінами слизової оболонки носорогоплатки проводились одноразові бактеріологічні дослідження секрету на збудника дифтерії, відповідно до методик, викладених у наказі МОЗ СРСР №450 від 2 квітня 1986 року «О мерах по предупреждению заболеваемости дифтерией», з використанням кров'яного телуристового середовища та на наявність і характер супутньої мікрофлори.

5. УЗД ОЧП проводились за допомогою апаратів ALOKA SSD630 та Voluson 730 Expert (GE). Використовувались конвексний та лінійний датчики частотою 3-7 МГц. Перше обстеження проводилось до 3 тижня хвороби, друге – на 4 тижні. За клініко-лабораторними показниками частині хворих проведені повторні дослідження через 2-3, 6 місяців та 1 рік від початку хвороби.

Оцінку вірогідності різниці отриманих даних проводили з використанням критерію Стьюдента. Обчислення проводились на персональному IBM сумісному комп'ютері по програмам «Microsoft Excel» та «Statistica 5,0 for Windows».

**Результати дослідження та їх обговорення.** Деякі результати дослідження хворих, які не можливо розглядати об'єднано для групи хворих з IM та для пацієнтів з реактивацією ГВ на тлі іншої інфекційної патології, ми наводимо окремо.

Під час первинного звернення діагноз IM встановлено лише 27 (13,04%) пацієнтам. Проведений аналіз раннього періоду хвороби (за даними анамнезу та амбулаторних карток) показав, що у більшості хворих на час первинного звернення були виявлені симптоми, які можна розрізнювати як ранні прояви хвороби. В табл. 1 представлені частота та структура симптомів, які були виявлені у хворих з помилково встановленими діагнозами під час первинного звернення (180 осіб – 86,96%, p<0,05) до лікаря та на момент госпіталізації до інфекційного стаціонару (122 особи – 58,94%, p<0,05).

Таблиця 1  
Частота та структура симптомів у хворих на інфекційний мононуклеоз, яким було встановлено помилкові діагнози

Симптоми	Кількість хворих			
	Первинне звернення, n=180		Вступ до стаціонару, n=122	
	Абс.	%	Абс.	%
Гарячка	153	85,00*	106	86,89*
Тонзиліт	142	78,88*	89	72,95*
Шийний лімфаденіт	145	80,55*	116	95,08*
Генералізована лімфаденопатія	**	**	105	86,07*
Утруднення носового дихання	44	24,44	77	63,11*
Кашель	16	8,88	18	10,00
Нежить	23	12,78	17	13,93
Гепатолієнальний синдром	**	**	117	95,90*
Екзантема	11	6,11	13	10,65

*Примітки:*

1. \* – вірогідність різниці p<0,05.

2. \*\* – дані щодо наявності симптомів у більшості хворих відсутні.

Таким чином, своєчасно діагностувати IM можливо при комплексній оцінці всіх наявних у хворих симптомів. Однак пацієнтам амбулаторно встановлювалися різноманітні діагнози, структура яких представлена на рис. 1.



Рис. 1. Структура діагнозів хворих на інфекційний мононуклеоз, встановлених амбулаторно при первинному зверненні

Серед «інших» (7 – 3,38%) діагнозів (див. рис. 1) зустрічались «ВГ» та «лімфаденіт» – по 3 (2,90%), «паратонзиллярний абсцес» – 1 (0,48%) випадки. Під час первинного звернення пацієнтів до лікаря найчастіше (68,12% випадків,  $p<0,05$ ) встановлювались діагнози «ангіна» чи «гостре респіраторне захворювання», при яких зазвичай застосовується антибактеріальна терапія, призначення якої, враховуючи гепато- та гемотоксичність деяких препаратів, не завжди показане при ІМ, і може привести до більш тяжкого перебігу. Так, серед хворих (104 особи, 50,24%,  $p>0,05$ ), які на догоспітальному етапі приймали антибактеріальні препарати у 36 (34,62%) відзначалась екзантема (у 9 з них (25,0%) – з геморагічним компонентом), у 10 (9,62%) – жовтянича, які можна розглядати як наслідки застосування певних антибактеріальних препаратів. Найчастіше хворі з екзантемою (32 особи, 66,67%,  $p>0,05$ ) на догоспітальному етапі приймали ампіцилін та його похідні.

Серед основних причин пізніх строків госпіталізації хворих можна назвати повільне розгортання клінічної картини захворювання, атиповість перебігу та недостатню увагу лікарів первинної ланки до всіх проявів хвороби. Атиповий перебіг захворювання хвороби (21 особа, 10,14%) можна пояснити наявністю хронічної патології носорогоглотки (гайморит, фарингіт, стан після тонзилектомії), поєднання з іншою патологією (1,93%) та поліетіологічністю. Етіологічна структура ІМ у обстежених хворих представлена на рис. 2.

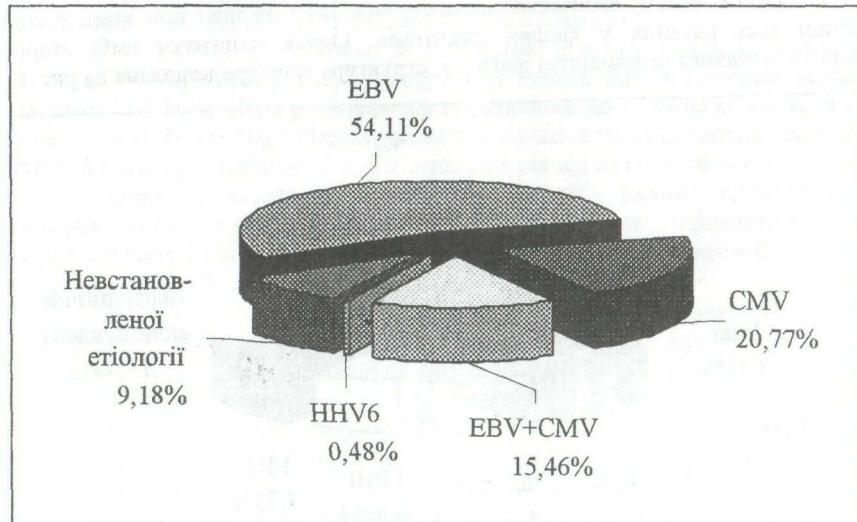


Рис. 2. Етіологічна структура інфекційного мононуклеозу у обстежених хворих (n=207)

Так, серед обстежених нами хворих на гострий ІМ у переважної більшості причиною хвороби був EBV – 112 хворих (54,11%), у 43 (20,77%) – CMV, у 32 (15,46%) виявлений поєднаний перебіг EBV+CMV у вигляді ко-інфекції, у 19 (9,18%) випадках етіологію захворювання встановити не вдалось, ще у одного хворого (0,48%) діагностований ІМ, спричинений HHV6. У 4 (2,12%) хворих з середньотяжким перебігом гострого EBV ІМ, була виявлена мікст-патологія: ІМ та кандидозна пневмонія у одному випадку, ІМ та реактивація простої герпетичної інфекції ще у одного хворого та у двох випадках спостерігався поєднаний перебіг ІМ та локалізованої плівчастої дифтерії піднебінних мигдаликів.

Особливості перебігу патологічного стану у пацієнтів з реактивацією ГВ (EBV чи CMV) на тлі іншої гострої інфекційної патології вивчено у 51 (19,77%) хворого. Це були хворі на ВГ А та В, краснуху, кір. Причинами, які спонукали до більш поглиблого обстеження, у тому числі і на ГВ, хворих на ВГ були: виявлення в гемограмі АМ, лімфаденопатія, запальні зміни у ротоглотці (фарингіт, тонзиліт), лихоманка в переджовтяничному періоді ВГВ та тривала гарячка (до 10 днів і більше) на тлі збереження загальноінтоксикаційних симптомів при ВГА та поєднання між собою кількох чи всіх симптомів. При краснусі та кору це були гепатолієнальний синдром, поява в гемограмі АМ, цитолітичний синдром при виключенні інших причин його виникнення, а також поєднання зазначених симптомів.

**Результати обстеження осіб з гострим EBV ІМ (підгрупи А1 та А2).** Середньотяжкий перебіг захворювання (підгрупа А1) зареєстрований у 67 (59,82%) хворих, тяжкий (підгрупа А2) – у 45 (40,18%). Аналіз проведених досліджень показує, що на відміну від середньотяжкого, при тяжкому перебігу EBV ІМ частіше зустрічались поступовий початок захворювання (64,44% проти 34,93%,  $p<0,05$ ), жовтянича (17,78% проти 6,35%), абдомінальний (14,28% проти 8,9%) та геморагічний (13,33 проти 4,76%) синдроми, більш тривалою була гарячка ( $12,3\pm1,4$  діб проти  $8,4\pm1,1$ ,  $p<0,05$ ), що мала переважно постійний характер. Екзантема частіше спостерігалась у хворих підгрупи А1, ніж у хворих підгрупи А2, 33,33% та 22,22% відповідно. У більшості хворих (52 (82,53%,  $p<0,05$ ) з підгрупи А1 та 41 (91,11%,  $p<0,05$ ) з підгрупи А2) відзначалось утруднення носового дихання. В табл. 2 наведені дані щодо тривалості деяких клінічних симптомів та лабораторних показників у всіх хворих з обстежених підгруп.

Аналіз результатів досліджень загального аналізу крові хворих показав, що при EBV ІМ найчастіше зустрічався лейкоцитоз (80 осіб (74,07%,  $p<0,001$ ), який був поєднаний в усіх випадках з лімфомоноцитозом. У осіб з тяжким перебігом хвороби спостерігалися недостовірно вищі, але достовірно тривалиші ( $p<0,05$ ) показники лейкоцитозу, ніж у осіб з середньотяжким перебігом. Так, середні показники рівня лейкоцитів склали для осіб з А1 підгрупи  $10,3\pm1,3 \times 10^9/\text{л}$ , з А2 підгрупи –  $11,7\pm2,2 \times 10^9/\text{л}$ . В обох підгрупах обстежених хворих не виявлено кореляції між рівнем та тривалістю наявності АМ в гемограмі і тяжкістю перебігу хвороби.

**Тривалість деяких клінічних та лабораторних проявів**

Симптоми	Тривалість симптомів, дні ( $M \pm m$ )				
	Підгрупа A1	Підгрупа A2	Підгрупа A3	Підгрупа A4	Підгрупа A5
Гарячка	8,4±1,1	12,3±1,4	11,2±1,8	14,7±2,6	9,4±1,8
Тонзиліт	9,2±0,5	9,8±1,2	8,4±0,7	9,8±1,3	7,8±0,9
Жовтяниця	4,1±0,4	4,8±0,5	6,2±1,8	5,3±0,2	5,0±0,0
Екзантема	4,6±0,7	7,2±1,6	-	3,8±0,5	3,0±0,0
Утруднення носового дихання	10,4±1,4	11,1±0,7	7,9±1,1	6,4±0,7	7,3±0,9
Підвищення білірубіну	4,8±0,7	6,0±0,3	6,1±0,4	5,7±0,3	5,0±0,0
Підвищення АлАТ	7,2±0,4	9,4±1,1	6,0±0,7	7,3±0,4	5,7±1,2
Підвищення АсАТ	3,6±1,8	7,8±2,1	4,3±0,6	5,8±1,1	4,1±0,3
Підвищення ЛФ	4,3±0,5	4,7±1,3	4,5±0,8	5,2±0,5	5,2±0,4
Лейкоцитоз	8,7±1,7	12,2±0,8	8,3±0,7	8,6±0,2	8,2±0,6
Наявність АМ в гемограмі	11,7±1,4	13,6±1,5	12,3±1,9	10,0,3±1,6	10,3±0,4

Цитолітичний синдром виявлений у 96 (88,88%,  $p<0,05$ ) хворих – у 51 особи з підгрупи A1 та в усіх пацієнтів підгрупи A2. У більшості випадків (68 – 70,83%,  $p<0,05$ ) відзначалось від 2 до 5-кратного підвищення активності трансаміназ відносно нормальних показників. У підгрупі хворих A1 активність АлАТ переважала над активністю АсАТ у 38 (74,50%) осіб з цитолітичним синдромом ( $p>0,05$ ).

Ускладнення зафіковані у 29 (25,89%) осіб. Найчастіше зустрічався реактивний панкреатит (РП) (7 осіб, 24,13%), який зареєстровано у 5 хворих підгрупи A2 та 2 хворих підгрупи A1. У 4 (3,70%) пацієнтів перебіг захворювання ускладнився паратонзиллярним абсцесом, ще у 7 (4 (6,34%) та 3 (6,66%) відповідно) відзначалися явища паратонзиліту. Структура, тривалість абдомінальних ускладнень представлена в табл. 3.

**Таблиця 3**

**Структура абдомінальних ускладнень та їх тривалість у обстежених хворих**

Ускладнення	Тривалість симптомів, дні ( $M \pm m$ )	
	Підгрупа A1	Підгрупа A2
Реактивний панкреатит, (n=7)	4,2±0,2	4,6±0,3
Асцит, (n=5)	-	8,1±0,4
Інфаркт селезінки, (n=4)	-	10,2±0,7
Підкапсульна гематома селезінки, n=2)	-	5,0±0,0

**Таблиця 2**

Як наслідок перенесеного захворювання серед обстежених пацієнтів у 2 (3,17%) хворих підгрупи A1 сформувався синдром Жильбера, ще у 4 (3,70%) встановлено діагноз хронічного EBV IM (2 (3,17%) та 2 (4,44%) особи з підгруп A1 та A2 відповідно).

**Результати обстеження осіб з гострим CMV IM (підгрупа A3).** Діагноз гострого CMV IM встановлено 43 хворим – 24 (55,81%) жінкам та 19 (44,19%) чоловікам. У всіх хворих встановлено середньотяжкий перебіг хвороби. Середній ліжкодень склав 11,6±0,5 діб.

У більшої частини хворих (24 особи, 55,81%) був поступовий початок захворювання. Переважно (76,73%,  $p<0,05$ ) у обстежених була субфебрильна чи помірна гарячка постійного типу, середній тривалість склала 11,2±1,8 доби. У 33 (76,74%,  $p<0,05$ ) хворих захворювання перебігало з тонзилітом і фарингітом одночасно. У 5 (11,63%) хворих захворювання перебігало з явищами сіалоаденіту, середня тривалість якого склала 6,6±0,5 діб. Жовтяниця паренхіматозного характеру зареєстрована у 3 (6,97%) пацієнтів. Середня тривалість деяких основних клінічних симптомів та лабораторних показників у хворих підгрупи A3 наведені у табл. 2.

Аналіз результатів досліджень загального аналізу крові хворих показав, що при типовому перебігу гострого CMV IM, не дивлячись на наявність тонзиліту, однаково часто зустрічаються як лейкоцитоз, так і нормоцитоз, поєднані в усіх випадках з лімфоменоцитозом. При атиповому перебігу (без тонзиліту) можлива лейкопенія. Атиповий (з відсутністю АМ в гемограмі) перебіг гострого CMV IM частіше зустрічався серед хворих, у яких захворювання перебігало без тонзиліту. Цитолітичний синдром був виявлений у 34 (79,07%,  $p<0,05$ ) хворих, з них у 7 (20,58%) відзначалось підвищення активності лише АлАТ. У переважної більшості обстежених (29 осіб, 85,29%) активність АлАТ переважала над АсАТ. РП як ускладнення був встановлений трьом (6,98%) пацієнтам, його тривалість склала 5,6±0,4 доби.

**Результати обстеження осіб з гострим EBV+CMV IM (підгрупа A4).** Діагноз гострого EBV+CMV IM встановлено 32 хворим, 15 (46,88%) чоловікам та 17 (53,12%) жінкам. У всіх хворих встановлено середньотяжкий перебіг хвороби. Середній ліжкодень склав 12,2±1,4 доби.

У більшості хворих (23 особи, 71,76%) зареєстрований гострий початок хвороби. Гарячка була у всіх пацієнтів, у більшості (22 особи, 68,75%) помірна, переважно постійного типу. Без запальних змін у ротоглотці захворювання перебігало у 2 (6,25%) хворих, у інших виявляли фарингіт у поєднанні з лакунарним (19 осіб, 61,29%) чи фолікулярним (8 осіб, 25,8%) тонзилітом. Збільшення розмірів печінки та селезінки виявляли у всіх хворих підгрупи A4. Жовтяниця відзначалась у 3 (9,67%) обстежених, була паренхіматозного характеру, нетривалою. У 4 (12,90%) обстежених підгрупи A4 захворювання перебігало з екзантемою. Ці хворі на догоспітальному етапі приймали антибіотики (трое – похідні ампіциліну ще один – цефазолін).

Лейкоцитоз зареєстровано у 23 (74,19%) пацієнтів, серед них усі були з тонзилітом. Лімфоменоцитоз виявляли у всіх обстежених хворих A4 підгрупи,

спостерігався у весь період перебування пацієнтів в стаціонарі, а у більшості залишався і на момент виписки зі стаціонару. В усіх обстежених хворих A4 підгрупи в гемограмі виявлені АМ, які з'явилися наприкінці першого тижня хвороби, максимальні їх рівні (вище 25%) у більшості пацієнтів (29 осіб, 93,54%,  $p<0,05$ ) зареєстровані наприкінці другого тижня хвороби. У більшості хворих (25 осіб, 64,52%) на цей час уже регресували ознаки тонзиліту і нормалізувалась температура тіла. У 7 (22,58%) осіб максимальна кількість АМ на цей час перевищувала 40%. Менше 10% АМ було зареєстровано лише у 2 (6,45%) пацієнтів, серед них у 1 хворого з атиповим перебігом (без тонзиліту). Підвищення активності трансаміназ були зафіксовані у 25 (80,64%) хворих. У 22 (88,00%) пацієнтів з цитолітичним синдромом рівень АлАТ переважав рівень АсАТ, причому у 8 (36,36%) з них активність АсАТ залишалась нормальнюю за весь час спостережень. Середня тривалість деяких основних клінічних симптомів та лабораторних показників у хворих підгрупи A4 наведені у табл. 2.

**Результати обстеження осіб з гострим ІМ невстановленої етіології (підгрупа A5).** З діагнозом гострого ІМ невстановленої етіології обстежено 19 хворих, 12 (63,16%) чоловіків та 7 (36,84%) жінок. У всіх хворих встановлено середньотяжкий перебіг хвороби. Середній ліжкодень склав  $9,3\pm0,6$  доби.

У більшої частини обстежених (14 осіб, 73,68%) підгрупи A5 захворювання починалось гостро. Гарячка зафіксована в усіх хворих, у 12 (63,16%) осіб вона була помірною, переважно постійного типу (11 осіб, 57,89%). Явища тонзиліту виявляли у всіх хворих, за виключенням хворих з видаленими мигдаликами, у яких були явища фарингіту. У більшості хворих з тонзилітом захворювання перебігало у вигляді лакунарної ангіни (13 осіб, 81,25%), у 3 (18,75%) інших – фолікулярної ангіни. Серед них у 11 (68,75%) явища тонзиліту поєднувались з явищами фарингіту. Висипка макулюзного характеру тривалістю 3 доби (4-6 доба хвороби) зафіксована у одного хворого. Жовтянична форма хвороби зареєстрована у одного (5,26%) хворого.

Підвищення активності амінотрансфераз виявляли у 14 (73,68%) хворих, серед них у 3 (21,43%) – лише підвищення АлАТ. Підвищення лужної фосфатази зафіксовано у 6 (31,58%) хворих. Середня тривалість основних клінічних та лабораторних проявів у хворих підгрупи A5 наведена у табл. 2.

Підвищення рівня лейкоцитів в гемограмі зафіксовано у 18 (94,74%) підгрупи A5. У 2 (21,43%) пацієнтів тонзиліт ускладнювався розвитком паратонзиліту, відзначався гіперлейкоцитоз, який досягав більше  $20,0\times10^9/\text{л}$ . Найвищі рівні загальної кількості лейкоцитів зафіксовані на другому тижні хвороби. У всіх хворих зафіксована поява в гемограмі АМ, рівні яких перевищували 10%. Максимальна кількість АМ виявлялась наприкінці другого – початку третього тижнів хвороби, як правило, вже на тлі нормальної температури тіла і при відсутності тонзиліту.

Підставою для встановлення заключного діагнозу ІМ у хворих підгрупи A5 стали саме дослідження загального аналізу крові, за результатами якого у всіх пацієнтів на тлі лімфомоноцитозу кількість виявлених АМ перевищувала

10% рубіж та за умови виключення системних захворювань крові. Ускладнення серед обстежених пацієнтів A5 підгрупи зафіксовані у 4 (21,05%). У 2 (10,53%) випадках це був РП, ще у 2 (10,53%) – паратонзиліт. Хворі A5 підгрупи були через 2 місяці після виписки зі стаціонару обстеженні на ВІЛ, EBV, CMV та HHV<sub>6</sub> – отримані негативні результати.

**Результати обстеження хворого з гострим HHV<sub>6</sub> IM.** Діагноз гострого HHV<sub>6</sub> IM за час спостережень встановлено одному хворому. В дисертаційній роботі наведена виписка з історії хвороби.

**Результати обстеження хворих з реактивацією EBV та CMV на тлі іншої гострої інфекційної патології.** Особливості перебігу патологічного стану у пацієнтів з реактивацією ГВ (EBV чи CMV) на тлі іншої гострої інфекційної патології вивчено у 51 (19,77%) хворого. Серед обстежених хворих на ВГ з реактивацією ГВ у 11 були катаральні явища, у 17 виявлялась генералізована лімфаденопатія, ще у 12 зареєстрована тривала гарячка (у хворих на ВГВ в переджовтнячному періоді та більше 6 діб у хворих на ВГА). Серед хворих на кір та краснуху у 6 виявляли збільшення розмірів печінки та селезінки, у 4 з них зафіксовано цитолітичний синдром.

**Аналіз і узагальнення результатів дослідження.** Тяжкий перебіг (45 осіб, 21,74%) хвороби спостерігався лише у хворих на EBV IM, у решти пацієнтів з гострим IM (162 особи, 78,26%,  $p<0,05$ ) встановлений середньотяжкий перебіг захворювання. Ускладнення зафіксовані у 40 (19,32%) хворих, достовірно частіше ( $p<0,05$ ) вони виявлялися при EBV IM. В структурі ускладнень переважали абдомінальні (57,5%,  $p>0,05$ ), такі як РП (30,0%), асцит (12,5%), підкапсульна гематома селезінки (5,0%) та інфаркт селезінки (10,0%).

Підвищена кількість АМ не корелює ( $r=0$ ) з тяжкістю хвороби, найбільший відсоток АМ (70% і  $>$ ) зафіксований у хворих з середньотяжким перебігом хвороби.

Атипові форми захворювання (10,14%) не завжди мають легкий перебіг, можливий розвиток ускладнень. Так, у 2 (0,97%) хворих, у яких хвороба перебігала без тонзиліту, зареєстровані ускладнення: інфаркт селезінки у одного та РП у іншого пацієнта.

Такі прояви хвороби як генералізована лімфаденопатія, тонзиліт, гарячка, наявність АМ в гемограмі та цитолітичний синдром характерний ( $p<0,05$ ) для всіх підгруп хворих. Найчастіше без тонзиліту ( $p>0,05$ ) перебігав CMV IM. Геморагічний синдром (4,35%) зустрічався тільки у хворих з EBV IM, а сіалоаденіт (2,42%) виявлявся лише при CMV IM. Найбільш тривалою ( $14,7\pm2,6$  доби,  $p>0,05$ ) гарячка була в підгрупі хворих з поєднаним перебігом EBV та CMV IM. При EBV IM вона склала  $12,3\pm1,4$  та  $8,4\pm1,1$  діб (тяжкий та середньотяжкий перебіг відповідно), при CMV IM –  $11,2\pm1,8$  діб, при IM невстановленої етіології –  $9,4\pm1,8$  діб. В підгрупі хворих на EBV+CMV IM найдовше ( $9,8\pm1,3$  доби) зберігались і явища тонзиліту, найменш тривалими ( $7,8\pm0,9$  доби) вони були серед хворих з невстановленою етіологією IM.

Тривалість цитолітичного синдрому, лейкоцитозу та наявності АМ ( $9,4\pm1,1$ ,  $12,2\pm0,8$  та  $13,6\pm1,5$  доби відповідно) найдовше виявлялись у хворих з

тяжким перебігом EBV IM, найменш тривалими ( $5,7\pm1,2$ ,  $8,2\pm0,6$  та  $8,2\pm0,6$  доби відповідно)  $p>0,05$  у хворих на IM з невстановленою етіологією.

При проведенні хворим на IM УЗД ОЧП на 1-2 тижнях хвороби в усіх підгрупах виявляли збільшення передньо-заднього розміру печінки (переважно за рахунок лівої долі), та збільшення розмірів селезінки. Достовірне збільшення зареєстроване у хворих з тяжким перебігом ( $p<0,05$ ). При обстеженні хворих на 4-5 тижнях хвороби виявлено помірне зменшення розмірів печінки та достовірне зменшення Smax селезінки в порівнянні з першим обстеженням, проте у жодного обстеженого пацієнта на цей період хвороби нормалізації розмірів печінки та селезінки ще не було. Через 3 місяці збільшенні розміри печінки залишились у 47,83% хворих, селезінки – 15,94%. Лише при проведенні УЗД ОЧП у хворих були виявлені такі патологічні зміни як збільшення лімфатичних вузлів у воротах печінки та/чи селезінки, асцит, інфаркт та підкапсульна гематома селезінки. Ці факти свідчать про необхідність тривалого (не менше 3 місяців) диспансерного нагляду за реконвалесцентами з обов'язковим проведенням УЗД ОЧП.

Серед противірусних та імуномодулюючих препаратів, які застосовуються для лікування EBV IM, найбільш доцільним є протефлазид. Призначення протефлазиду в дозі 10 крапель тричі на добу терміном 2 місяці, скорочує ( $p>0,05$ ) тривалість вірусемії та терміни хвороби порівняно з хворими, які не отримували противірусної терапії. Найбільш ефективними антибактеріальними препаратами для лікування хворих на гострий IM у разі необхідності є бензилпеніцилін та препарати групи макролідів. Застосування глукокортикоїдних препаратів вправдовує себе лише за умови тяжкого перебігу хвороби при наявності агранулоцитозу та токсико-алергічних реакцій. З нашої точки зору перевагу слід віддавати преднізолону по 30-50 мг на добу внутрішньо, коротким курсом (до 5-7 діб).

У всіх хворих з реактивацією EBV та CMV-інфекцій на тлі іншої гострої інфекційної патології при дослідженні загального аналізу крові виявляли наявність АМ, у переважній більшості ( $p<0,05$ ) у кількості більше 10%, а також клінічні прояви, не характерні для типового перебігу цих захворювань. Це питання потребує подальшого вивчення з метою можливої корекції лікування, термінів госпіталізації та диспансерного нагляду за такими хворими.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішена задача по узагальненню результатів досліджень особливостей клініко-лабораторних змін у хворих з інфекційним мононуклеозом залежно від етіології збудника та тяжкості перебігу хвороби. Доведена доцільність обов'язкового проведення ультразвукового дослідження органів черевної порожнини пацієнтам з інфекційним мононуклеозом для своєчасної діагностики можливих ускладнень та прогнозування наслідків хвороби. Розроблена схема лікування протефлазидом та доведена його ефективність в лікуванні хворих з гострим EBV інфекційним мононуклеозом.

1. Інфекційний мононуклеоз є однією з різноманітних клінічних форм герпесвірусних інфекцій. У дорослих основним етіологічним фактором у його виникненні є EBV – 54,11% випадків. На долю CMV припадає 20,77%, поєднання EBV та CMV – 15,46%, HHV<sub>6</sub> – 0,48% випадків.

2. Типові прояви інфекційного мононуклеозу, незалежно від етіологічного чинника та фази хвороби, в більшості випадків схожі. Атиповий перебіг спостерігався у 10,14% випадків, в т.ч. без характерних гематологічних змін (2,42%). Відсутність деяких типових для інфекційного мононуклеозу симптомів не дає підстав для виключення цього діагнозу, а потребує детального обстеження з урахуванням всіх можливих етіологічних причин його виникнення.

3. На тлі гострої інфекційної патології іншої етіології може виникнути реактивація герпесвірусних інфекцій, що змінює клінічні прояви основного захворювання та може привести до діагностичних помилок. Клінічні ознаки реактивації герпесвірусів не завжди (у 80,39% випадках) корелюють зі змінами гематологічних показників.

4. Тяжкий перебіг захворювання зустрічався лише у хворих на EBV інфекційний мононуклеоз. Ускладнення виявлені у 19,32% випадків, достовірно частіше (72,5%,  $p<0,05$ ) вони спостерігалися у пацієнтів з EBV інфекційним мононуклеозом.

5. УЗД ОЧП є важливим методом в діагностиці інфекційного мононуклеозу для визначення тяжкості перебігу, виявлення ускладнень, контролю ефективності лікування та прогнозування наслідків. Контрольні обстеження доцільно проводити в динаміці, протягом 3-6 місяців.

6. Протефлазид є ефективним препаратом лікування EBV інфекційного мононуклеозу. Монотерапія протефлазидом за розробленою схемою (10 крапель тричі на добу) достовірно скорочує тривалість вірусемії ( $p<0,05$ ) при застосуванні протягом 2 місяців порівняно з хворими, які не отримували противірусної терапії.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим з підоозою на гострий інфекційний мононуклеоз, враховуючи його поліетіологічність та можливість участі декількох збудників у розвитку хвороби, необхідно проводити детальне специфічне обстеження, включаючи всю групу родини герпесвірусів.

2. Особи, які перенесли інфекційний мононуклеоз, повинні знаходитись під наглядом інфекціоніста не менше 6 місяців, зважаючи на можливість рецидиву та хронізації процесу. При нестандартному перебігу інфекційних захворювань доцільно проводити обстеження на герпесвіруси для виключення можливої їх реактивації.

3. При відсутності позитивних вірусологічних та імунологічних досліджень на тлі «класичної» клінічної картини інфекційного мононуклеозу, можливе встановлення діагнозу «інфекційний мононуклеоз з невстановленою

етіологією», з обов'язковим подальшим наглядом інфекціоніста і гематолога та повторними лабораторними дослідженнями на герпесвіруси та ВІЛ.

4. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини рекомендується проводити хворим на інфекційний мононуклеоз в гострий період з метою своєчасного виявлення абдомінальних ускладнень та через 3 і 6 місяців в подальшому при диспансерному нагляді.

5. Застосування протефлазиду (10 крапель тричі на добу протягом 2 місяців) є ефективним для лікування хворих на гострий EBV інфекційний мононуклеоз.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Возіанова Ж.І. Інфекційний мононуклеоз як поліетіологічне захворювання / Ж.І. Возіанова, А.І. Глей // Сучасні інфекції. – 2004. – №2. – С. 37-41. (Дисертантом особисто проаналізована література за темою, проведений клінічні обстеження хворих та статистична обробка даних).

2. Глей А.І. Протефлазид у лікуванні хворих на інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Ештейна-Барр / А.І. Глей // Сучасні інфекції. – 2005. – № 3-4. – С. 121-124.

3. Корчинський М.Ч. Можливості використання ультразвукової діагностики в обстеженні дорослих хворих на інфекційний мононуклеоз / М.Ч. Корчинський, А.І. Глей // Сучасні інфекції. – 2007. – №3. – С. 11-15. (Здобувачем особисто проаналізована література за темою, проведена статистична обробка даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження).

4. Глей А.І. Аналіз помилок у діагностиці інфекційного мононуклеозу на догоспітальному етапі / А.І. Глей, Л.М. Вовк // Сучасні інфекції. – 2008. – №1. – С. 40-45. (Дисертантом особисто проаналізована література за темою, здійснені клінічні спостереження за хворими, аналіз та узагальнення результатів дослідження, сформульовані висновки).

5. Пат. 14810 Україна, МПК A61P 31/12 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01). Способ лікування інфекційного мононуклеозу, спричиненого вірусом Ештейна-Барр / Глей А.І.; заявник і патентовласник Національний медичний університет. – № 2006 00780; заявл. 30.01.2006; опубл. 15.06.2006. Бюл. №5.

6. Інформаційний лист №119-2008 Особливості етіологічної структури інфекційного мононуклеозу / Ж.І. Возіанова, А.І. Глей // підписано до друку 17.10.2008. – Укрмедпатентінформ. – Київ, 2008.

7. Возіанова Ж.І. Інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Ештейна-Барр / Ж.І. Возіанова, А.І. Глей // Мистецтво лікування. – 2005. – № 5 (21). – С. 8-10. (Дисертантом особисто проаналізована література за темою, проведений клінічне обстеження хворих та статистична обробка даних).

8. Глей А.І. Цитомегаловірусна інфекція / А.І. Глей // Therapia. – 2007. – №4. – С. 26-28.

9. Особливості перебігу та лікування дифтерії в поєднанні з інфекційним мононуклеозом / [А.І. Глей, Л.М. Вовк] // Керовані інфекції: матеріали наук.-практ. конф і пленуму Асоціації інфекціоністів України, (Івано-Франківськ, 2003 р.). – Тернопіль: «Укрмедкнига», 2003. – С. 50-52.

10. Протефлазид у лікуванні хворих на інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Ештейна-Барр / [А.І. Глей] // Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб: матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України, (Тернопіль, 2005 р.). – Тернопіль: «Укрмедкнига», 2005. – С. 17-18.

11. Ультразвукова діагностика в обстеженні дорослих хворих на інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Ештейна-Барр / [Ж.І. Возіанова, М.Ч. Корчинський, А.І. Глей] // Інфекційні хвороби – загально-медична проблема: матеріали VII з'їзду інфекціоністів України, (Миргород, 2006 р.). – Тернопіль: «Укрмедкнига», 2006. – С. 233-235.

12. Екзантема при EBV-інфекційному мононуклеозі та причини її виникнення / [А.І. Глей] // Інфекційні хвороби – загально-медична проблема: матеріали VII з'їзду інфекціоністів України, (Миргород, 2006 р.). – Тернопіль: «Укрмедкнига», 2006. – С. 244-245.

13. Активізація герпесвірусних інфекцій як одна з можливих причин невдалої терапії хронічного гепатиту С / [М.Ч. Корчинський, А.І. Глей] // Хвороби печінки в практиці інфекціоніста: матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України, (Донецьк, 2007 р.). – Тернопіль: «Укрмедкнига». – 2007. – С. 63-65.

14. Реактивація EBV- і CMV-інфекцій у хворих на хронічний гепатит С на тлі лікування / [Л.М. Вовк, А.І. Глей] // Досягнення і проблеми клінічної інфектології: матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України, (Тернопіль, 2008 р.). – Тернопіль: «Укрмедкнига», 2008. – С. 12-14.

15. Особливості гематологічних змін при EBV-інфекційному мононуклеозі / [А.І. Глей, Л.М. Вовк] // Досягнення і проблеми клінічної інфектології: матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України, (Тернопіль, 2008 р.). – Тернопіль: «Укрмедкнига», 2008. – С. 197-198.

## АНОТАЦІЯ

*Глей А.І. Інфекційний мононуклеоз, етіологічні та клінічні особливості. – Рукопис.*

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського АМН України», Київ, 2008.

Дисертаційна робота присвячена проблемі ІМ, вивченю його етіологічної структури, клініко-лабораторних змін, деяких показників ультразвукових характеристик органів черевної порожнини у хворих на

гострий ІМ та у пацієнтів з реактивацією EBV- чи CMV-інфекцій на тлі іншої інфекційної патології.

Серед 207 обстежених хворих на гострий ІМ у 112 (54,11%) випадках причиною хвороби був EBV, 43 (20,77%) – CMV, 32 (15,46%) – EBV+CMV у вигляді ко-інфекції, 1 (0,48%) – HHV<sub>6</sub>, у 19 (9,18%) пацієнтів етіологію захворювання встановити не вдалось. Перебіг гострого ІМ, виходи та наслідки хвороби значною мірою залежали від його етіології та характеру мікст-патології. Абдомінальні ускладнення (57,5%) ІМ переважали серед усіх зареєстрованих ускладнень (19,32%), це були реактивний панкреатит, асцит, підкапсульна гематома селезінки, інфаркт селезінки.

В роботі розглянуті особливості перебігу деяких гострих інфекційних захворювань (кір, краснуха, ВГ А та В) на тлі реактивації EBV- чи CMV-інфекцій. Показано, що така зміщана патологія призводить до зміни клінічної картини основного захворювання, потребує більш поглиблена обстеження хворих та, можливо, корекції лікування.

**Ключові слова:** інфекційний мононуклеоз, герпесвіруси, реактивація EBV, реактивація CMV.

## АННОТАЦИЯ

*Глей А.И. Инфекционный мононуклеоз, этиологические и клинические особенности. – Рукопись.*

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. – ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней имени Л.В. Громашевского АМН Украины», Киев, 2008.

Диссертационная работа посвящена проблеме ИМ, изучению его этиологической структуры, клинико-лабораторных изменений, некоторых показателей ультразвуковых характеристик органов брюшной полости у больных с острым ИМ и у пациентов с реактивацией EBV- или CMV-инфекций на фоне другой инфекционной патологии.

Среди 207 обследованных больных с острым ИМ в 112 (54,11%) случаях причиной болезни был EBV, в 43 (20,77%) – CMV, в 32 (15,46%) – EBV+CMV в виде коинфекции, в 1 (0,48%) – HHV<sub>6</sub>, у 19 (9,18%) пациентов этиологию болезни установить не удалось. У всех пациентов получен отрицательный результат исследования крови на ВИЧ-инфекцию.

Особое внимание уделяли анализу терапии, которую больные получали на догоспитальном этапе. Показано, что нерациональное применение антибактериальных препаратов в раннем периоде болезни способствует развитию осложнений и утяжеляет течение болезни.

Течение острого ИМ, осложнения и исходы болезни в значительной мере зависели от его этиологии и характера микст-патологии. При EBV ИМ течение заболевания у 67 (59,82%) больных было среднетяжелым, у 45 (40,18%) пациентов – тяжелым. При тяжелом течении чаще, чем при

среднетяжелом, встречалось постепенное начало заболевания (соответственно в 64,44% и 34,93%, ( $p<0,05$ ), желтуха (соответственно 17,78% и 6,35%), абдоминальный (соответственно 14,28% и 8,9%) и геморрагический синдромы (соответственно 13,33% и 4,76%), более длительной была лихорадка, чаще постоянного характера, (соответственно  $12,3\pm1,4$  и  $8,4\pm1,1$  суток,  $p<0,05$ ). Экзантема чаще встречалась у больных со среднетяжелым течением EBV ИМ, чем у пациентов с тяжелым течением болезни 33,33% и 22,22% соответственно. Динамика исследования показателей общего анализа крови не выявила корреляции между уровнем и длительностью наличия атипичных мононуклеаров и тяжестью течения болезни.

Среди пациентов с CMV ИМ течение болезни во всех случаях было среднетяжелым. Только в этой подгруппе больных встречались варианты течения болезни с сиалоаденитом и чаще встречалось атипичное (без воспалительных изменений в ротоглотке) течение. Не зарегистрированы случаи течения болезни, сопровождающиеся экзантемой и геморрагическим синдромом.

У пациентов, которым был установлен диагноз коинфекции EBV+CMV ИМ, зарегистрирована наиболее длительная лихорадка среди всех больных ИМ. Появление экзантемы среди пациентов этой подгруппы отмечалось лишь в случаях применения на амбулаторном этапе препаратов группы ампициллина и цефалоспоринов.

Описано течение ИМ у пациентов, этиологию которого уточнить не удалось. Течение болезни характеризовалось типичными клинико-лабораторными изменениями, в т.ч. наличием в гемограмме не менее 10% атипичных мононуклеаров. Эти пациенты в остром периоде болезни и в последующем находились под наблюдением гематолога, системные заболевания крови были исключены.

Абдоминальные осложнения (57,5%) ИМ преобладали среди всех зарегистрированных случаев (19,32%), это были реактивный панкреатит, асцит, подкапсульная гематома селезенки, инфаркт селезенки.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости у всех обследованных пациентов выявило увеличение передне-заднего размера печени, преимущественно за счет левой доли, и увеличение селезенки. Кроме того, только при проведении этого исследования были выявлены такие патологические изменения как увеличение лимфатических узлов в воротах печени и/или селезенки, асцит, инфаркт селезенки, подкапсульная гематома селезенки. Доказана целесообразность длительного (не менее 3-х месяцев) диспансерного наблюдения за такими больными с обязательным проведением ультразвукового исследования органов брюшной полости.

Наиболее эффективными антибактериальными препаратами в лечении больных с острым ИМ в случае необходимости является бензилпенициллин и препараты группы макролидов. Применение глюкокортикоидных препаратов оправдано лишь в случаях тяжелого течения болезни при наличии агранулоцитоза и токсико-аллергических реакций.

Продемонстрирована эффективность протефлазида как противовирусного и иммуномодулирующего препарата для лечения EBV ИМ. Применение препарата в течении 2-х месяцев по разработанной схеме сокращает сроки вирусемии, длительность болезни, может предотвращать формирование хронических форм болезни.

В работе рассмотрены особенности течения некоторых острых инфекционных заболеваний (корь, краснуха, вирусные гепатиты А и В) на фоне реактивации EBV- или CMV-инфекций. Показано, что такая смешанная патология приводит к изменению клинической картины основного заболевания, требует более углубленного обследования больных и, возможно, коррекции лечения.

**Ключевые слова:** инфекционный мононуклеоз, герпесвирусы, реактивация EBV, реактивация CMV.

#### ANNOTATION

*Gley A.I. Infectious mononucleosis, etiological and clinical features.*

*Manuscript.*

The dissertation on competition of a candidate of medical sciences scientific degree, specialty 14.01.13 – infectious diseases. – State enterprise «Institute of epidemiology and infectious diseases by L.V.Gromashevskiy, AMS Ukraine», Kyiv, 2008.

Dissertational work is devoted to the problem of infectious mononucleosis, research of etiological structure, clinical-laboratory changes, some parameters of ultrasonic characteristics of bodies of abdominal cavity among patients with acute infectious mononucleosis and patients with reactivation of EBV- or CMV-infections on a background of other infectious pathology.

Among 207 surveyed patients with acute infectious mononucleosis in 112 (54.11%) cases the reason of illness was EBV, in 43 (20.77%) – CMV, in 32 (15.46%) – EBV+CMV as co-infection, in 1 (0.48%) – HHV<sub>6</sub>, in 19 (9.18%) cases etiology illnesses couldn't be established.

Current of acute infectious mononucleosis, complications and outcomes of illness in significant way depended on etiology and character of the mixed pathology. Abdominal complications (57.5%) of infectious mononucleosis prevailed among all registered cases (19.32%), it was reactive pancreatitis, ascites, subcapsular hematoma of spleen, infarct of spleen.

Features of current of some sharp infectious diseases (measles, rubella, virus hepatitis А and В) on a background of reactivation of EBV- or CMV-infections are studied in the work. It is shown that such mixed pathology results in change of clinical overview of the basic disease, demands more profound inspection of patients and, probably, corrections in treatment.

**Key words:** infectious mononucleosis, herpes viruses, reactivation of EBV, reactivation CMV.

#### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

anti HAV	антитіла до вірусу гепатиту А
anti HBc	антитіла до серцевинного антигену вірусу гепатиту В
anti Hbe	антитіла до е-антигену вірусу гепатиту В
anti HCV	антитіла до вірусу гепатиту С
anti measles	антитіла до вірусу кору
anti rubella	антитіла до вірусу краснухи
CMV	цитомегаловірус
EA	ранній антиген вірусу Ештейна-Барр
EBV	вірус Ештейна-Барр
EBNA	нуклеарний антиген вірусу Ештейна-Барр
HbeAg	е-антиген вірусу гепатиту В
HbsAg	s-антиген вірусу гепатиту В
HHV <sub>6</sub>	герпесвірус 6 типу
IgM, G	імуноглобуліни класу М та G
S <sub>max</sub>	максимальна площа
VCA	капсидний антиген вірусу Ештейна-Барр
АлАТ	аланінаміотрансфераза
АМ	атипові мононуклеари
АсАТ	аспартатаміотрансфераза
ВГ	вірусний гепатит
ВГА	вірусний гепатит А
ВГВ	вірусний гепатит В
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ГВ	герпесвіруси
ДНК	дезоксинуклеїнова кислота
ІМ	інфекційний мононуклеоз
ІФА	імуноферментний аналіз
КФК	креатинінфосфокіназа
ЛДГ	лактатдегідрогеназа
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
РНК	рибонуклеїнова кислота
РП	реактивний панкреатит
СНІД	синдром набутого імунодефіциту
УЗД ОЧП	ультразвукове дослідження органів черевної порожнини