

ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ԱՆԱՀԻՏ ՌՈԲԵՐՏԻ ՇԱՀԱՊՈՒՆԻ

ԷՊԻՇՏԵՑՆ-ԲԱՐՐ ՈՒ ՑԻՏՈՄԵԳԱԼՈՎԻՐՈՒՍՈՎ ՀԱՐՈՒՑՎՈՂ ԻՆՖԵԿՑԻՈՆ
ՄՈՆՈՆՈՒԿԼԵՈԶԻ ԿԼԻՆԻԿՈ-ԼԱԲՈՐԱՏՈՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

ԺԴ .00.03 «Ներքին հիվանդություններ» մասնագիտությամբ
բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման
ատենախոսության
ՍԵՂՄԱԳԻՐ

Երևան -2017

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. М. ГЕРАЦИ

ՇԱԱՍՈՒՆԻ ԱՆԱԻՏ ՐՈԲԵՐՏՈՎՆԱ

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО
МОНОНУКЛЕОЗА, ВЫЗВАННОГО ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР И
ЦИТОМЕГАЛОВИРУСОМ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.00.03 – «Внутренние болезни»

Ереван – 2017

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Երևանի Մ. Հերացու անվան Պետական բժշկական համալսարանի Գիտակոորդինացիոն խորհրդի նիստում

Գիտական ղեկավար՝ Բ.Գ.Թ., դոցենտ Ա.Լ. Մխիթարյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ Բ.Գ.Պ., պրոֆ. Ս.Ս. Գամբարով
Բ.Գ.Պ., պրոֆ. Ն.Գ.Բաղդասարյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ «Արաբկիր» բժշկական համալիր – Երեխաների և դեռահասների առողջության ինստիտուտ

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2018թ-ի հունվարի 25-ին ժ. 14:00-ին Երևանի Մ.Հերացու անվ. Պետական բժշկական համալսարանում գործող ՀՀ ԲՈՀ-ի «028 - Թերապիա» մասնագիտական խորհրդի նիստում (հասցե՝ 0025, Երևան, Կորյունի 2)

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ Մ.Հերացու անվան ԵՊԲՀ-ի գրադարանում Սեղմագիրն առաքված է 2017 թ. դեկտեմբերի 19-ին

Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար, Բ.Գ.Պ. Լ.Գ.Թունյան

Тема диссертации утверждена на заседании научно-координационного совета Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци.

Научный руководитель Կ.Մ.Ն., доцент А.Л. Мхитарян

Официальные оппоненты: Դ.Մ.Ն., проф. С.С.Гамбаров
Դ.Մ.Ն., проф., Н.Г.Багдасарян

Ведущая организация: Медицинский комплекс “Арабкир” – институт здоровья детей и подростков

Защита состоится 25 января 2018 г. 14:00 час. на заседании специализированного совета ВАК «028 - Терапия» при Ереванском государственном медицинском университете им. М.Гераци по адресу: 0025, Ереван, ул.Корьюна 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЕГМУ.

Автореферат разослан 19 декабря 2017 года.

Ученый секретарь специализированного совета, Դ.Մ.Ն. Լ.Գ.Թունյան

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Сведения о различных вариантах течения инфекционного мононуклеоза (ИМ) в зависимости от природы возбудителя и возраста больных малочисленны. Нередко встречаются больные с неполным синдромокомплексом болезни и отсутствует параллелизм между выраженностью воспаления миндалин и региональной лимфаденопатией (Несвит Е.Ю. (2009), Li Z.Y., Lou J.G., Chen J. (2004). Считают, что клинически манифестными формами заболевания является чаще не верифицированное острое респираторная инфекция без заметного увеличения лимфатических узлов. Важно для практики выяснить, как выражены у больных ИМ с невыраженной лимфаденопатией остальные синдромы: температурная реакция, воспаление носоглотки и миндалин, гепатоспленомегалия, повышение АлАТ или АсАТ в сыворотке крови. Все это обуславливает актуальность исследований, направленных на совершенствование клинико-лабораторной диагностики ИМ у пациентов с атипичными стертыми проявлениями заболевания, вызванного моно или смешанной инфекцией, относящихся к разным возрастным группам.

Цель и задачи исследования

Цель – клинико-лабораторная характеристика ИМ в зависимости от наличия у больных клинически выраженной или невыраженной лимфаденопатии, а также особенности течения болезни в разных возрастных группах, вызванной вирусами ВЭБ, ЦМВ и их сочетанием.

Для осуществления поставленной цели определены следующие задачи:

1. Изучить клинические проявления ИМ у пациентов с невыраженной клинически лимфаденопатией.
2. Провести сравнительное исследование характера клинических проявлений и особенностей течения ИМ в зависимости от возраста больных.
3. Изучить особенности гепатолиенального синдрома при ИМ в зависимости от возраста больных и наличия клинически выраженной или невыраженной лимфаденопатии.
4. Сравнить гематологические показатели периферической крови при ИМ в зависимости от проявлений лимфаденопатии в разных возрастных группах.

5. Получить сравнительную характеристику клинико-лабораторных проявлений ИМ, вызванного ВЭБ, ЦМВ и микст инфекцией.

Научная новизна.

Впервые представлена клинико-лабораторная характеристика стертой формы ИМ с невыраженной клинически лимфаденопатией у детей и взрослых (особенности температурной реакции, воспалительных поражений носоглотки и ротоглотки, гепатолиенального синдрома, изменений периферической крови, включая появление атипичных мононуклеаров (АМ). Получена сравнительная характеристика клинико-лабораторных проявлений и особенностей течения ИМ, вызванного ВЭБ, ЦМВ и микст (ВЭБ и ЦМВ) инфекцией.

Практическая и научная ценность. Знание особенностей клинико-лабораторных проявлений ИМ разной этиологии, в разных возрастных группах, в том числе у пациентов с невыраженной лимфаденопатией, поможет врачам разных специальностей первичного звена здравоохранения (терапевты, семейные врачи, ЛОР-специалисты, гастроэнтерологи, дерматологи) своевременно заподозрить заболевание ИМ, направить больного в инфекционное отделение или организовать консультации инфекциониста для окончательной диагностики заболевания.

Основные положения выносимые на защиту.

1. Для ИМ с невыраженной лимфаденопатией характерны постепенное начало болезни, менее выраженная (субфебрильная и даже нормальная), но более продолжительная температурная реакция с легкими проявлениями общей интоксикации, а также более редкая выявляемость АМ в периферической крови.
2. При ИМ с невыраженной лимфаденопатией шейных лимфатических узлов симптом затрудненного дыхания встречался реже, чем у больных с выраженной лимфаденопатией. По частоте повышения активности аланин аминотрансферазы (АлАТ) в крови группа больных с невыраженной лимфаденопатией не отличалась от группы больных с типичной выраженной лимфаденопатией. В то же время, у больных с выраженной лимфаденопатией частота гепатоспленомегалии была выше, чем у больных с невыраженной лимфаденопатией.
3. При ЦМВ инфекции постепенное начало болезни, легкие формы ИМ, с невыраженной лимфаденопатией и редким выявлением АМ встречаются чаще, а

повышением активности аминотрансфераз, сопровождающееся гепатоспленомегалией и выявление АМ в количестве более 10% в периферической крови наблюдается реже, чем при микст и при ВЭБ-моно-инфекции. При микст инфекции формы с тяжелым течением и гнойные наложения на миндалинах встречаются чаще, чем при моно инфекции ВЭБ или ЦМВ.

Внедрение в практику. В инфекционной больнице «Норк» г.Еревана внедрен в практику метод молекулярно-генетического исследования - ПЦР, как основной метод для верификации этиологии ИМ, включая случаи с невыраженной лимфаденопатией, сомнительными результатами ИФА и с отсутствием в крови АМ. Описания характера клинико-лабораторных проявлений ИМ с невыраженной лимфаденопатией, данные об их возрастных особенностях и связи с этиологией (ВЭБ, ЦМВ и микст инфекция) внесены в лекционный материал для студентов и клинических ординаторов лечебного факультета ЕрГМУ им. М.Гераци.

Апробация работы. Проведена на совместном заседании кафедры и врачей отделений инфекционной больницы, на заседании проблемной экспертной комиссии по внутренним болезням, на заседании Научно-Координационного Совета ЕрГМУ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 115 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, пяти глав собственных результатов, главы обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 238 источников, из них 85 англоязычных. Работа иллюстрирована 9 таблицами и 22 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование привлечены были 173 больных, Диагноз ИМ подтвержден на основании общего анализа крови, серо-логического метода исследования с иммуноферментным анализом (ИФА) и/или полимеразной цепной реакции (ПЦР). Критериями включения в протокол исследования являлись типичные для болезни изменения в анализах периферической крови, наличие активно протекающей ВЭБ и/или ЦМВ инфекции в форме острого ИМ, а также информированное согласие больного (для взрослых пациентов) или его родителя (для пациентов младше 18 лет) на проведение исследований. Для изучения возрастных особенностей клинико-лабораторных проявлений больные были разделены на возрастные 3 группы: дети от 1

до 7 лет (группа условно была названа «дошкольной») – 101 пациент; от 7 до 18 лет (дети «школьного» возраста) – 36; 18 лет и старше (взрослые пациенты) — 36 больных.

По степени увеличения шейных и подчелюстных лимфатических узлов мы наблюдали больных: 1) с невыраженной лимфаденопатией; 2) с явной умеренной лимфаденопатией, выявляемой легко при пальпации; 3) с явной резко выраженной лимфаденопатией, заметной уже при осмотре, вызывающей деформацию шеи. Первую группу больных с невыраженной лимфаденопатией мы рассматривали как больных ИМ с атипичными стертыми проявлениями, так как увеличение шейных и подчелюстных лимфатических узлов является первым ярким типичным клиническим синдромом, отличающим ИМ от банальных ОРЗ; вторую и третью группы больных мы отнесли к больным с типичными клиническими проявлениями ИМ с выраженной клинически лимфаденопатией (табл.2).

Таблица 2. Распределение больных в исследовательских группах и подгруппах с клинически выраженной и невыраженной лимфаденопатией.

Группы	Общее количество пациентов в группе	Подгруппы больных	Количество больных в каждой подгруппе
От 1 года до 7 лет	101	С выраженной лимфаденопатией	57 (56,4%)
		С невыраженной лимфаденопатией	44 (43,6%)
От 7 до 18 лет	36	С выраженной лимфаденопатией	20 (55,6%)
		С невыраженной лимфаденопатией	16 (44,4%)
18 лет и старше	36	С выраженной лимфаденопатией	22 (61,1%)
		С невыраженной лимфаденопатией	14 (38,9%)

У больных проводились в динамике общий и биохимические анализы крови (определение активности АЛТ и АСТ, ЩФ и ГГТ, уровня билирубина и фракций, глюкозы и липидов), исключались маркеры вирусных гепатитов, делался посев мазков из зева, проводились серологические исследование для выявления IgM антител к антигенам ВЭБ методом иммуноферментного анализа (ИФА). АМ выявляли окраской

по Паппенгейму-Крюкову или комбинированной окраской фиксатором-красителем Мая-Грюнвальда и краской Романовского. При проведении полуколичественного ИФА использовали реактивы RIDASCREEN EBV VCA IGM K6731 фирмы «Биофарм». Определялись антитела к капсидному вирусному антигену Viral Capsid Antigen (VCA) в сыворотке больного. В зависимости от уровня концентрации антител различали отрицательный ($<10,0$ Ед\мл), сомнительный ($10,0-13,0$ Ед\мл) и положительный ($>13,0$ Ед\мл) результаты теста. При постановке серологических тестов учитывался доказанный факт ведущей роли обнаружения IgM к VCA, в отличие от IgG, для диагностики острых случаев ИМ, связанных с первичным инфицированием или реинфекцией (Э. Н. Симованьян и др., 2007). У 122 пациентов был поставлен количественный тест ПЦР на наличие ДНК ВЭБ и ЦМВ в лейкоцитах периферической крови, с использованием коммерческих тест-систем в лаборатории «Промтест» города Еревана. Больным проводились также ультразвуковые исследования (УЗИ) внутренних органов, при необходимости консультации ЛОР-специалиста и гематолога. Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием параметрических методов, с определением средних абсолютных или относительных величин и средней ошибки репрезентативности или средней ошибки средней арифметической величины, а также с использованием критерия Пирсона хи-квадрат (χ^2) (Филатов В.Н., Бойко А.Т., 2009). Критический уровень значимости вычисляемых статистических критериев принимался равным - 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические проявления инфекционного мононуклеоза с выраженной и невыраженной лимфаденопатией и их особенности в зависимости от возраста детей и у взрослых.

Случаи с невыраженной лимфаденопатии отмечались у 74 пациентов из 173 с ИМ, что равнялось $42,8 \pm 3,8\%$. Разница в частоте случаев с невыраженной лимфаденопатией между разными возрастными группами не была достоверна ($p > 0,05$). Во всех возрастных группах случаи с острым началом болезни встречались чаще в подгруппах с выраженной по сравнению с подгруппами с невыраженной лимфаденопатией (рис 1). Постепенное начало болезни отмечалось в 66 из 173 ($38,2 \pm 3,7\%$) случаев. Однако в этих случаях у 58 из 66 ($87,9 \pm 4,6\%$) больных с подобным началом болезни температура поднималась от субфебрильных показателей в первые дни до умеренных фебрильных и высоких фебрильных цифр, а именно $38-41^\circ\text{C}$ и выше

через 4-6 дней. Суточные колебания температуры обычно не превышали 2⁰С. В остальных 8 случаях (12,1±3,6%) она держалась на субфебрильных показателях 37-38⁰С на протяжении всей болезни. По характеру суточных колебаний температурная кривая обычно бывала послабляющей (1-2⁰С).

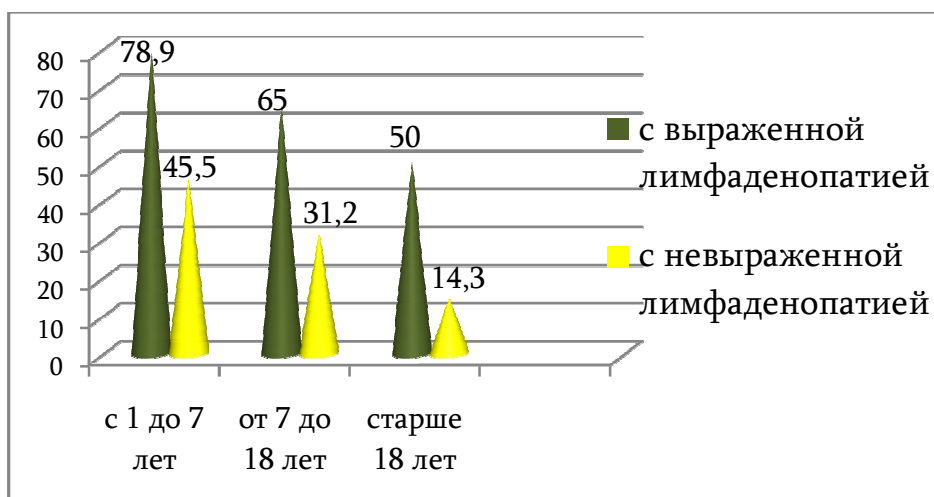


Рис. 1. Случаи с острым началом ИМ (в %) в разных возрастных группах в подгруппах с выраженной и с невыраженной лимфаденопатией.

Затрудненное дыхание через нос с полуоткрытым ртом достоверно чаще наблюдалось у детей «дошкольного» возраста по сравнению с больными «школьного» возраста и взрослыми ($p < 0,01$). Сравнение показателей между двумя подгруппами в детских возрастных группах показало, что у детей с выраженной лимфаденопатией симптом затрудненного дыхания встречался достоверно чаще, чем у больных с невыраженной лимфаденопатией ($p < 0,01$).

При сравнении частоты данного симптома у взрослых разница в подгруппах оказалась недостоверной ($p > 0,05$). Увеличение и отечность небных миндалин и язычка мы находили у всех исследованных больных, У некоторых больных мы обнаруживали фибринозно-гнойные наложения. Гнойно-лакунарная ангина отмечалась у больных «дошкольного» возраста в 44,6±3,8% случаев, достоверно чаще, чем у пациентов от 7 до 18 лет (25,0±7,2%, $p < 0,05$) и 18 лет и старше (19,4±6,5%, $p < 0,05$). Во всех возрастных группах при попарном сравнении двух подгрупп, мы не обнаружили зависимости гнойных наложений от наличия или отсутствия выраженной лимфаденопатии ($p > 0,05$). В то же время наблюдалась прямая зависимость частоты гнойных наложений от положительных результатов посева мазка из глотки (таблица 3).

Таблица 3. Разница в частоте обнаружения гнойной ангины при положительном и отрицательном результате посева из мазка зева в разных возрастных группах.

Группы	Подгруппы с анализом посева	Общее число больных	Число больных с гнойной ангиной	Число больных без гнойной ангины	Chi квадрат (χ^2)	P
До 7 лет	положительным	32	24	8	9,5	< 0,01
	отрицательным	69	29	40		
От 7 до 18 лет	положительным	7	5	2	3,9	< 0,05
	отрицательным	29	9	20		
Старше 18 лет	положительным	16	12	4	8,9	< 0,01
	отрицательным	20	5	15		

Гепатоспленомегалия была зарегистрирована у 120 из 173 (69,4,%) пациентов. При сравнении частоты выявления гепатоспленомегалии в разных группах, с разным характером лимфаденопатии отмечалась достоверная разница: частота гепатоспленомегалии в подгруппах с типичным течением была выше, чем в подгруппах больных с невыраженной лимфаденопатией той же возрастной группы ($p < 0,05$) (таблица 4).

Таблица 4. Частота выявления гепатоспленомегалии у больных разного возраста в зависимости от характера лимфаденопатии (выраженный или невыраженный).

Группы	Характер лимфаденопатии	Количество больных	Частота выявления гепатоспленомегалии в %		
			В целом	До 3 см	Более 3 см
				Удельный вес в проценте	
До 7 лет	Выраженный	57	93,3±3,4% ($p < 0,05$)	71,7±6,1%	28,3±6,1%
	Невыраженный	44	68,2±7,0%	90,0±5,5%	10,0±5,5%
От 7 до 18 лет	Выраженный	20	75,0±9,9% ($p < 0,05$)	73,3±11,8%	26,7±11,8%
	Невыраженный	16	23,0±11,2%	100%	0
Старше 18 лет	Выраженный	22	50,0±10,9% ($p < 0,05$)	81,8±8,4%	18,2±8,4%
	Невыраженный	14	35,7±13,3%	100%	0

p – достоверность разницы между подгруппами с выраженной и невыраженной лимфаденопатией.

Значительно чаще – у 62 (35,8%) больных, происходило повышение активности трансаминаз, при этом преобладало повышение АлАТ. Лабораторные признаки слабо выраженного цитолиза в виде 1,5–2-кратного по сравнению с нормой повышения уровня трансаминаз имели место в половине случаев обнаруженной гиперферментемии - у 31 из 62 (50,0%) больных; умеренно выраженного (2-5 кратного повышения) примерно в одной трети случаев - у 20 (32,3%); признаки выраженного цитолиза (5-10 кратного повышения) наблюдались реже - у 11 (17,7%) пациентов. Гиперферментемия отмечалась одинаково часто у больных с выраженной и невыраженной лимфаденопатией.

Картина периферической крови у больных с ИМ при первичном обследовании характеризовалась воспалительной реакцией, проявляющейся лейкоцитозом у 34,1% больных. Наиболее часто отмечался умеренный лейкоцитоз $10,0-15,0 \times 10^9/\text{л}$ (27,7%), реже - высокий $>15,0 \times 10^9/\text{л}$ (6,4%). Нейтрофилез наблюдался в 5,2% случаев, сдвиг лейкоцитарной формулы до палочкоядерных клеток ($>5\%$) - в 4,0%. Лимфоцитоз имели только 12,7% больных, моноцитоз $>10\%$ - 19,7%. Увеличение СОЭ более 12 мм/ч отмечено у 42,7% больных, причем до 25 мм/ч отмечалось повышение у 20,2%, более 25 мм/час- у 22,5%. При исследовании периферической крови в динамике через 5-8 дней лейкоцитоз сохранялся у 30,1% обследуемых. Нейтрофильный характер крови преобладал у 5,2% детей, лимфоцитарный - у 14,6%. Моноцитоз в динамике снижался и был обнаружен лишь у 6,9% больных. Показатель СОЭ сохранялся повышенным у 79,2% человек. При первичном обследовании АМ в периферической крови были обнаружены у 121 из 173 ($69,9 \pm 3,5\%$) больных, однако у 40 больных (в 23,1% случаев) их количество не превышало 10%, а у 81 (46,8%) больного оно было более 10%, причем среднее их количество в крови составляло 22,3%, максимальный показатель у наших больных равнялся 57%. При повторном исследовании крови в динамике на 5-8 день АМ зарегистрированы в 76,3% случаев, однако в интервале 1-10% - у 30,1% больных. В зависимости от возраста больных и характера течения мы не наблюдали достоверной разницы в частоте отклонений от возрастной нормы в гемограммах разных больных, за исключением разницы в частоте выявления АМ. У больных детей 1-7 лет с невыраженной лимфаденопатией случаев выявления АМ отмечалось достоверно реже, чем у пациентов данной возрастной группы с выраженной лимфаденопатией ($54,3 \pm 7,5\%$ против $87,8 \pm 4,3\%$, соответственно, $p < 0,01$). Та же разница отмечалась в группе больных «школьного» возраста а именно: в подгруппе с невыраженной лимфаденопатией АМ обнаруживались реже, чем в подгруппе больных с выраженной лимфаденопатией ($50,0 \pm 13,0\%$ против $85,0 \pm 8,2\%$, $p < 0,05$) и в группе 18 лет и старше

($42,3 \pm 13,7\%$ против $72,7 \pm 9,8\%$, $p < 0,05$). Частота выявления АМ проявляла тенденцию к уменьшению с возрастом. При сравнении частоты случаев выявления АМ между подгруппами больных с выраженной и с невыраженной лимфаденопатией независимо от возраста оказалось, что среди 173 обследованных пациентов 99 было, с выраженной лимфаденопатией, из них у 83 ($83,8 \pm 3,7\%$) АМ были обнаружены и, соответственно, у 16 ($16,2 \pm 3,7\%$) они отсутствовали. Пациентов с невыраженной лимфаденопатией было 74, из них у 38 ($51,4\% \pm 5,8\%$) АМ были обнаружены и, соответственно, у 36 ($48,6 \pm 5,8\%$) они отсутствовали в крови. Разница в частоте случаев с наличием или отсутствием АМ в периферической крови между подгруппами больных с выраженной и невыраженной лимфаденопатией была достоверна ($p < 0,01$). У больных с невыраженной лимфаденопатией процент случаев с отсутствием АМ в крови был в три раза больше (рис. 3).

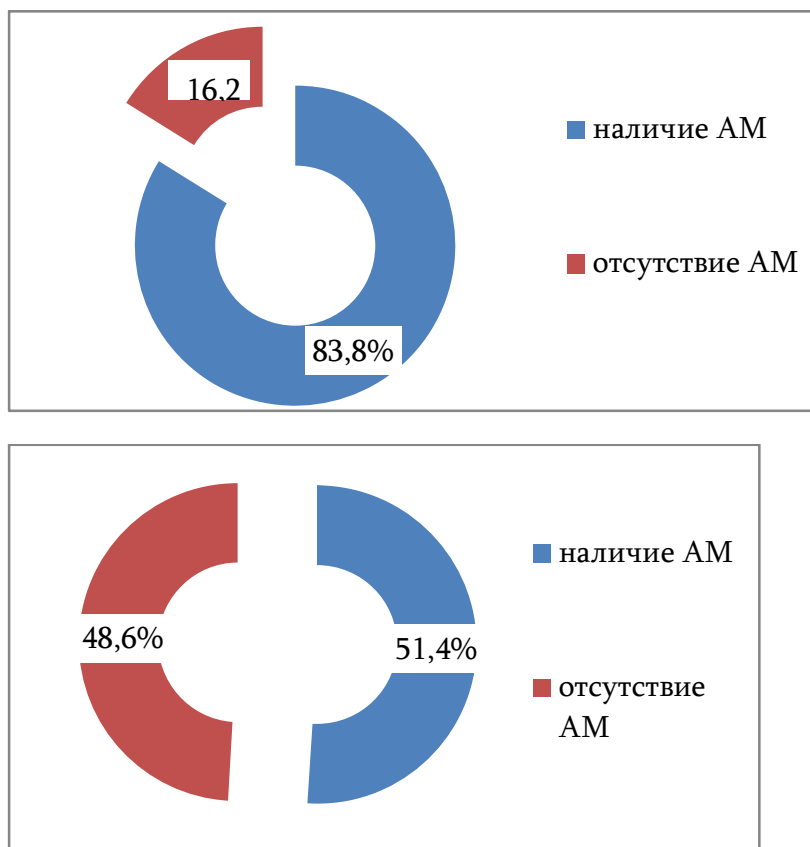


Рис. 3. Соотношение пациентов с наличием и отсутствием атипичных моноцитов в крови у больных с выраженной (I) и с невыраженной (II) лимфаденопатией.

Клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ, ЦМВ и смешанной инфекцией.

Среди исследованных 122 больных ИМ вызванный моно инфекцией ЦМВ наблюдался у 18 (14,75%) больных: у 9 (8,9±2,8) пациентов в возрасте от 1 года до 7 лет; у 7 (19,4±6,5%) – в возрасте 7-18 лет; у 2 (5,5±3,9%) – в возрасте старше 18 лет (21 года и 54 лет). Разница в частоте встречаемости ЦМВ инфекции в указанных возрастных группах недостоверна ($p>0,05$). Микст инфекция, вызванная сочетанием ВЭБ и ЦМВ встречалась несколько чаще, чем изолированная ЦМВ инфекция, а именно у 20 больных (16,4%) (рис. 4) В разных возрастных группах она встречалась от 1 года до 7 лет у 5 (5,0±2,2%), и в возрасте от 7 до 18 лет – у 4 больных (11,1±5,2%), старше 18 лет – у 11 (30,6±7,6%) больных. При сравнении в группе взрослых она встречается достоверно чаще чем в группах «дошкольного» ($p<0,01$) и «школьного» ($p<0,05$) возраста. В остальных 72 случаях (59,0%) ИМ был вызван моно инфекцией ВЭБ и в 12 (9,8%) случаях – неуточнённым этиологическим фактором (рис. 4). По тяжести клинических проявлений ЦМВ ИМ, легкой формы, встречался у 13 из 18, (в 72,3±10,8% случаев); средней тяжести – у 3 из 18 (16,6±8,9%) и тяжелой формы – у 2 (11,1±7,6%) больного. У больных ИМ, вызванным смешанной инфекцией (ЦМВ+ ВЭБ) легкая форма встречалась у 3 (15,0±8,2%), средней тяжести – у 11 (55,0±11%) и тяжелая форма – у 6 (30±10,5%) больных. В то время как у больных с ИМ, вызванным изолированно ВЭБ легкая форма встречалась у 25 (34,7±5,6%) больных, форма средней тяжести у 41 (56,9±5,8%) больных, тяжелая форма у 6 (8,3±3,2%) больных.. При микст инфекции частота тяжелых форм ИМ по сравнению с чисто ВЭБ инфекцией достоверно выше: 30,0±10,5% против 8,3±3,2% ($p<0,05$). Легкие формы при ЦМВ ИМ встречались чаще, чем при микст инфекции и чисто ВЭБ ИМ (72,3±10,8% по сравнению с 15±8,0% и 34,1±5,6%, эта разница также была достоверна ($p<0,05$)). Постепенное начало болезни при ИМ, вызванном ЦМВ, наблюдалось у 83,3±9,1% больных, при ВЭБ+ЦМВ микст инфекции – у 25,0±9,9% и при ВЭБ инфекции – у 34,7±5,6% пациентов. Постепенное начало болезни достоверно чаще наблюдается при ЦМВ инфекции по сравнению с последними ($p<0,01$). Процентное распределение постепенного и острого начала заболевания при ИМ различной этиологии иллюстрируется на рис. 5

ИМ с невыраженной лимфаденопатией наблюдался среди больных с ЦМВ инфекцией у 72,2±10,9% больных, среди больных с микст инфекцией (ВЭБ+ЦМВ) – у 30,0±10,5% больных, в то время как среди больных с ВЭБ инфекцией случаи с невыраженной лимфаденопатией наблюдались у 33,3±5,6% пациентов.

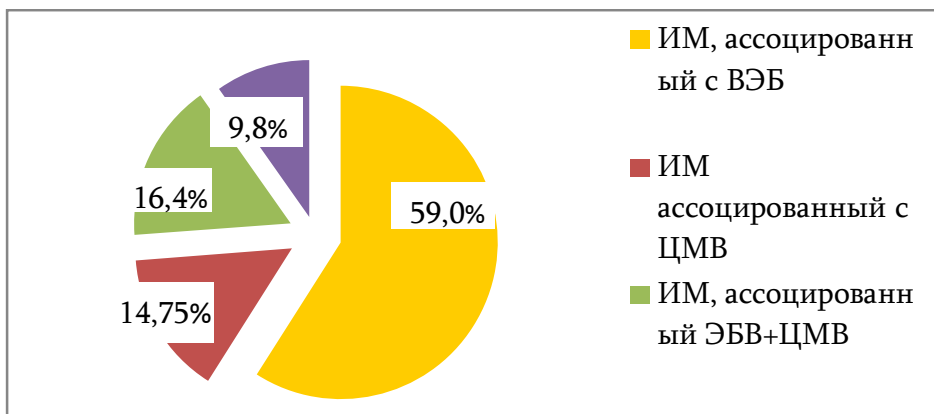


Рис.4. Удельный вес вирусов герпеса человека Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ) и смешанной инфекции (ВЭБ+ЦМВ) в этиологической структуре инфекционного мононуклеоза

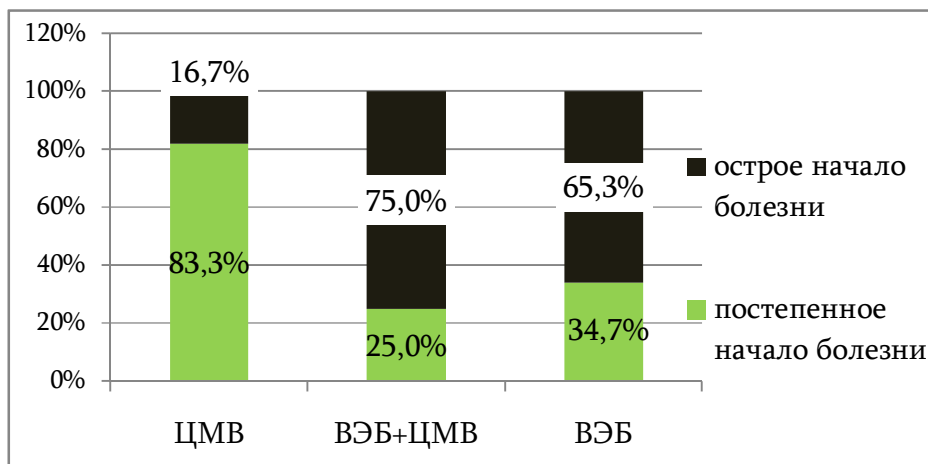


Рис. 5. Процентное распределение постепенного и острого начала заболевания при ИМ различной этиологии (ВЭБ, ЦМВ и микст инфекции).

При сравнении оказывается, что ИМ с невыраженной лимфаденопатией при ЦМВ инфекции встречается достоверно чаще, чем при ВЭБ и микст инфекции ($p < 0,05$). Процентное распределение случаев ИМ различной этиологии с выраженной и невыраженной лимфаденопатией иллюстрируется на рис. 6.

Заложенность носа и затрудненное носовое дыхание и храп среди больных с ЦМВ, микст и ВЭБ инфекциями встречались примерно с одинаковой частотой ($44,4 \pm 12\%$, $50,0 \pm 11\%$ и $48,6 \pm 5,9\%$, соответственно, $p > 0,05$).

Гнойные наложения на миндалинах среди больных ИМ, вызванным ЦМВ наблюдались в 3 случае ($16,7 \pm 9,1\%$), в остальных 9 случаях у пациентов констатирована

катаральная ангина. Среди больных с ИМ, ассоциированным с микст инфекцией (ЦМВ +ВЭБ) гнойные наложения обнаружены у в 12 из 20 случаев (60,0±11%). В то же время, у больных ИМ с ВЭБ инфекцией гнойные наложения обнаружены в 18 случаях из 72(25,0±5,1%). При сравнении этих показателей между группой больных с микст инфекцией и с группами больных с моноинфекциями разница оказалась достоверной ($p < 0,05$). Следовательно, у больных с микст инфекцией гнойные наложения на миндалинах наблюдаются сравнительно чаще, чем у больных с изолированными ЦМВ и ВЭБ инфекциями. Процентное распределение случаев катарального и гнойно-лакунарного тонзиллита при ИМ различной этиологии иллюстрируется на рис. 7.

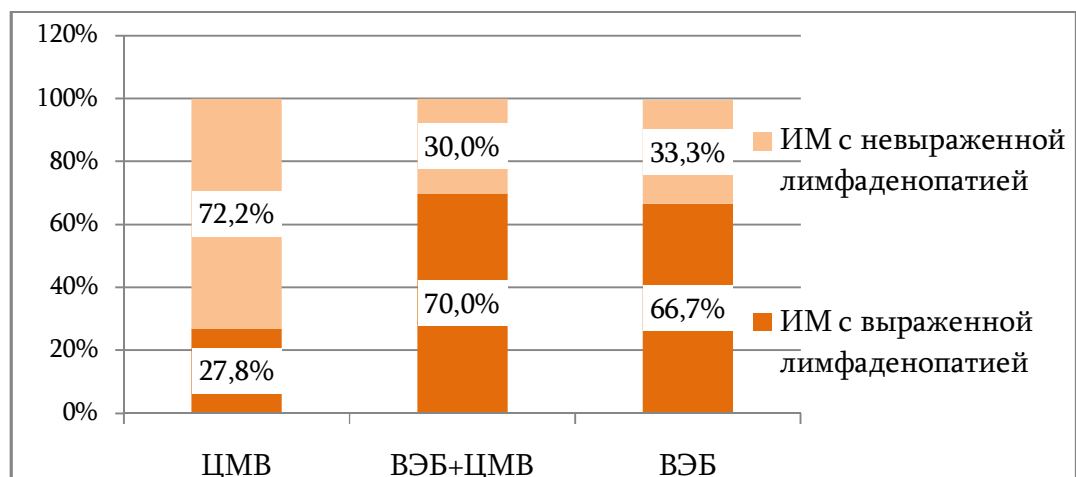


Рис. 6. Процентное распределение случаев с выраженной и невыраженной лимфаденопатией при ИМ различной этиологии (ВЭБ, ЦМВ и микст инфекции).

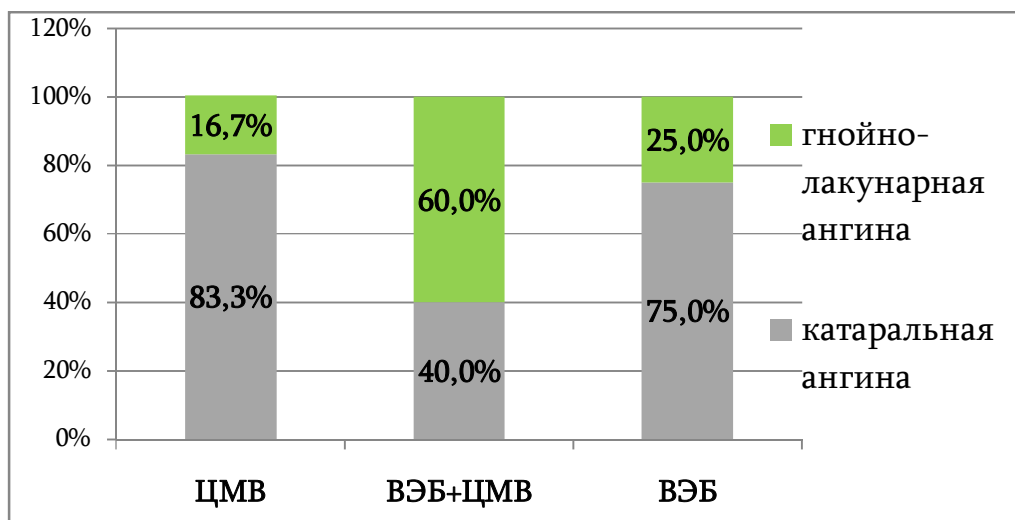


Рис. 7. Процентное распределение случаев катарального и гнойно-лакунарного тонзиллита при ИМ различной этиологии (ВЭБ, ЦМВ и микст инфекции).

Гепато-лиенальный синдром с повышением активности аминотрансфераз, преимущественно АлАТ, с гепатоспленомегалией среди больных с ИМ, вызванным ЦМВ наблюдалась в лишь в 44,4±12% случаев, в то время как у больных с микст инфекцией в 85,0±8%, а у больных с ВЭБ инфекцией – в 87,5±4% случаев. Следовательно поражение печени у больных с ЦМВ ИМ наблюдается в два раза реже, чем при микст и ВЭБ инфекциях ($p < 0,05$). Процентное распределение случаев гипераланинаминотрансфераземии при ИМ различной этиологии приводится на рис. 8.

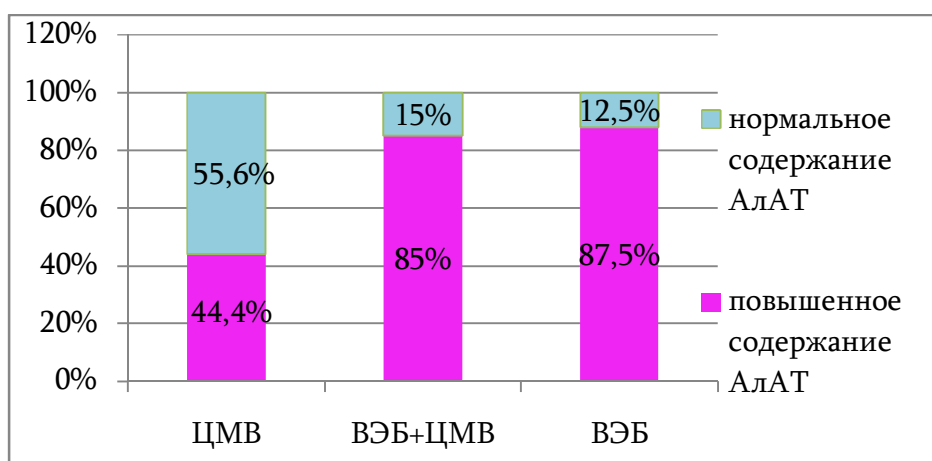


Рис. 8. Процентное распределение случаев повышенной и нормальной активности АлАТ в крови при ИМ различной этиологии (ВЭБ, ЦМВ и микст инфекции).

Частота случаев выявления АМ у больных с ИМ разной этиологии также отличалась. У больных с ЦМВ инфекцией АМ не выявлялись в 72,2±10,9% случаев, обнаруживались в количестве до 10% - в 16,7±8,9% случаев; в количестве 10% и более - в 11,1±7,6% случаев. У больных с микст инфекцией АМ не обнаруживались в 20±9% случаев, выявлялись в количестве до 10% - в 25,0±9,9% случаев, в количестве 10% и более - в 55,0±11% случаев. У больных с ВЭБ инфекцией АМ не выявлялись в 22,2±4,9% случаев, обнаруживались в количестве до 10% - в 22,2±4,9% случаев, в количестве 10% и более - в 55,6±5,9% случаев. Судя по результатам сравнительного анализа АМ у больных с ЦМВ инфекцией значительно чаще не обнаруживаются в периферической крови чем при микст и ВЭБ инфекциях: 72,2±10,9% по сравнению с 20±9,0 и 22,2±4,9% (p<0,01). Напротив, АМ в крови пациентов в количестве более 10% у больных с ЦМВ инфекцией значительно реже обнаруживались, чем у больных с микст и ВЭБ инфекциями: 11,1±7,6% по сравнению с 55,0±11% и 55,6,0±5,9% (p<0,01). Процентное распределение случаев обнаружения (менее и более 10%) и отсутствия АМ при ИМ различной этиологии иллюстрируется на рис. 9.

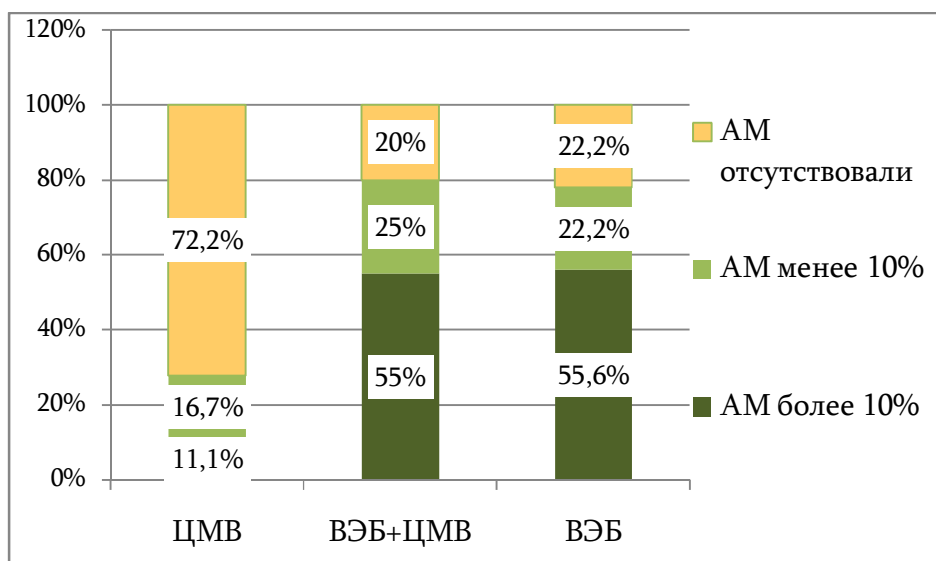


Рис. 9. Процентное распределение случаев обнаружения (менее и более 10%) и отсутствия АМ при ИМ различной этиологии (ВЭБ, ЦМВ и микст инфекции).

ВЫВОДЫ

1. ИМ с невыраженной лимфаденопатией встречается у 43,6% пациентов в возрастной группе до 7 лет; у 44,4% больных от 7 до 18 лет и у 38,9% больных старше 18 лет. Для этой формы характерны постепенное начало болезни, менее выраженная, но более продолжительная температурная реакция, реже наблюдаются симптом затрудненного дыхания, однако одинаково часто встречается гнойно-лакунарная ангина по сравнению с больными с выраженной лимфаденопатией.

2. ИМ с острым началом и выраженной лихорадкой наблюдается значительно чаще у пациентов до 7 лет, чем у взрослых больных, как с выраженной, так и с невыраженной клинически лимфаденопатией. Гнойно-лакунарная ангина отмечалась у больных дошкольного возраста чаще, чем у больных школьного возраста и у взрослых.

3. Повышение активности трансаминаз имеет место примерно у каждого третьего (35,8%) больного с ИМ. Гепатоспленомегалия в большинстве случаев не превышает 3 см и выявляется чаще, чем гиперферментемия (69,4%). Частота гепатоспленомегалии в подгруппах с выраженной лимфаденопатией была выше, чем в подгруппах больных с невыраженной лимфаденопатией во всех исследованных возрастных группах. Гепатоспленомегалия клинически чаще (93,0%) отмечалась и была более выражена у больных в возрасте от 1 года до 7 лет с выраженной лимфаденопатией.

4. У пациентов с невыраженной лимфаденопатией в меньшем проценте случаев обнаруживаются в крови АМ, по сравнению с больными с выраженной лимфаденопатией. АМ в крови больных отсутствуют у больных ИМ с невыраженной лимфаденопатией в 48,6% случаев, в то время как у больных с выраженной лимфаденопатией они не выявляются лишь у 16,2% пациентов.

5. При ЦМВ инфекции постепенное начало болезни, легкие формы ИМ с невыраженной лимфаденопатией и редким выявлением АМ встречаются чаще, а повышение активности аминотрансфераз, сопровождающееся гепато-спленомегалией и выявление АМ в количестве более 10% в периферической крови наблюдается реже, чем при микст и при ВЭБ-моно-инфекции. Микст инфекция чаще наблюдается в группе взрослых пациентов старше 18 лет по сравнению с больными до 7 лет и от 7 до 18 лет. При микст инфекции формы с тяжелым течением и гнойные наложения на миндалинах встречаются чаще, чем при моно инфекции ВЭБ или ЦМВ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Врачам разных специальностей (терапевты, семейные врачи, ЛОР-специалисты, гастроэнтерологи) и инфекционистам для своевременной диагностики ИМ необходимо учитывать особенности клинико-лабораторных проявлений ИМ с невыраженной лимфаденопатией: постепенное начало болезни, невысокую субфебрильную температурную реакцию, незначительное увеличение лимфатических узлов, меньшую заложенность носа, при наличии типичных катаральных или гнойно воспалительных явлений со стороны миндалин ротоглотки и характерного гепатолиенального синдрома с гепатоспленомегалией и с умеренным повышением АлАт в крови.

Необходимо учитывать, что легкие формы ИМ с невыраженной лимфаденопатией с постепенным началом болезни и редким выявлением АМ чаще встречается при ЦМВ моно инфекции, реже при инфекции ВЭБ или микст инфекции (ВЭБ вместе с ЦМВ).

При этом заподозрив ИМ, необходимо направить больного в инфекционное отделение или организовать консультации инфекциониста для окончательной диагностики и выяснения этиологической природы заболевания с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) и/или полимеразной цепной реакции (ПЦР).

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шаапуни А. Р. Характер гепатита при инфекционном мононуклеозе у больных разного возраста с типичными и стертыми проявлениями болезни. Медицинская наука Армении, 7-12 стр.
2. Шаапуни А. Р. Зависимость характера и выраженности-лимфаденопатии при инфекционном мононуклеозе от возраста больного, остроты манифестации болезни, выраженности и продолжительности температурной реакции. Բժշկութիւն, Գիտութիւն և Շրջապատ, Երևան, 2014, №6, стр. 67-72
3. К вопросу о гепатолинеальном синдроме при инфекционном мононуклеозе. Вопросы теоретической и клинической медицины, Научно-практический журнал, 2014, Том 17, N2(88), стр. 55-57
4. Шаапуни А. Р., Мхитарян А. Л. Характер гепатита при инфекционном мононуклеозе у больных разного возраста с типичными и стертыми проявлениями болезни. Актуальная инфектология, Киев 1 (1) 2013, стр. 25-28.
5. Шаапуни А.Р., Мхитарян А.Л. Сравнительная характеристика течения болезни и поражений носоглотки при инфекционном мононуклеозе с невыраженной лимфаденопатией у больных разных возрастных групп. Ереван, ARMENIAN JOURNAL OF BLOOD AND CANCER, 2(22), 2016, стр. 5
6. Шаапуни А.Р., Мхитарян А.Л. Лабораторные показатели общего анализа крови при инфекционном мононуклеозе у больных разного возраста в зависимости от выраженности региональной лимфаденопатии. Ереван, ARMENIAN JOURNAL OF BLOOD AND CANCER 2(22) 2016, стр. 4
7. Shahapuni A. R, Ghazinyan H. Asoyan A, Mchitaryan A., Mchoyan A..Epstein-Barr viral hepatitis. Yerevan, Blood 2 (16), 2-nd Biannual International Conference of Armenia, Hepatological Forum, Abstract Book, 2013, p.66
8. Ghazinyan H., Asoyan A., Mkhitaryan A, Mkhoyan A. Epstein Barr virus. HEPATOLOGY INTERNATIONAL, Official Journal of the Asian Pacific Association for the study of the Liver(APASL), Volume 7, Supplement 1, Singapore, June 2013, APASL Liver Week 6-10, Abstr: 2792, Page 465
9. Шаапуни А.Р., Гюлазян Н.М. Поражение печени при инфекционном мононуклеозе ЭБВ-этиологии. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии., 10-12 октября, 2011, Москва, N5, Том XXI, стр. 104

ԱՆԱՀԻՏ ՌՈՒԲԵՐՏԻ ՇԱՀԱՊՈՒՆԻ
ԷՊՇՏԵՅՆ-ԲԱՐՐ և ՑԻՏՈՄԵԳԱԼՈՎԻՐՈՒՄՈՎ ՀԱՐՈՒՑՎՈՂ ԻՆՖԵԿՑԻՈՆ
ՄՈՆՈՆՈՒԿԼԵՈՋԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ-ԼԱԲՈՐԱՏՈՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐ

ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ

Ինֆեկցիոն մոնոնուկլեոզը (ԻՄ) կլինիկական բազմազանությունը, աստիպիկ, ջնջված ձևերի առկայությունը տարբեր տարիքային խմբերում ընթացքի առանձնահատկությունները պայմանավորում են հիվանդության կլինիկո-լաբորատոր ախտորոշման բարելավման անհրաժեշտությունը: Ելնելով վերոհիշյալից աստենախոսության նպատակն է պարզել ԷԲՎ և ՑՄՎ և նրանց համակցությամբ զարգացած ԻՄ կլինիկո-լաբորատոր բնութագիրը տարբեր տարիքային խմբերում՝ կախված լիմֆադենոպաթիայի արտահակտվածության աստիճանից: Հետազոտության մեջ ընդգրկված են եղել 173 հիվանդ, Ստացված արդյունքները սույց տվեցին հետևյալը: Ոչ արտահայտված լիմֆադենոպաթիայով աստիպիկ ջնջված ձևի ժամանակ հանդիպում է հիվանդների 43,6% մինչև 7 տարեկան; 7 մինչև 18 տարեկանների մոտ 44,4% հիվանդների և 38,9% հիվանդների 18 տարեկանից բարձր: Այդ ձևին բնորոշ է հիվանդության աստիճանական սկիզբը, թույլ արտահայտված, բայց առավել շարունակական ջերմային ռեակցիա, ինչպես նաև պերիֆերիկ արյան մեջ աստիպիկ մոնոնուկլեարների ավելի հազվադեպ հայտնաբերումը: Միաժամանակ հեպատոսպլենոմեգալիայով բոլոր հասակային խմբերում հիվանդների հաճախականությունը ավելի բարձր է տիպիկ լիմֆադենոպաթիայով հիվանդների մոտ համեմատված ոչ արտահայտված լիմֆադենոպաթիայով ձևերի ժամանակ: Հեպատոսպլենոմեգալիան հայտնաբերվում էր 69,4±3,5%, ընդ որում 80,0% հիվանդների մոտ լյարդի չափսեր չեն գերազանցե 3 սմ: Տրանսամինազների ակտիվությունը դիտվում էր ավելի հաճախ՝ յուրաքանչյուր երրորդ հիվանդի մոտ, ընդ որում դեպքերի կեսի մոտ դիտվում էր տրանսամինազների ոչ արտահայտված բարձրացում 1,5-2 անգամ: Քթի վոնվածությամբ և շնչառությունը բաց բերանով ավելի բնորոշ էին նախադարձական հասակում: Թարախա-լակունար նշիկաբորբը հանդիպում էր մինչև 7 տարեկան հասակում երկու անգամ բարձր, քան դպոցական երեխաների և մեծահասակների մոտ Դիտվում էր ուղիղ կապ բկանցքի թարախային արտադրուկների և դրական բակտերիոբանական քսուկի պատասխանի միջև, որը խոսում էր նշված բակտերիալ միկրոֆլորայի դերը դիտվող բարդությունների մեջ: ՑՄՎ-հարուցված ԻՄ ժամանակ թեթև, դանդաղ սկիզբ ունեցող, ԱՄ հազվադեպ հայտնաբերումով ձևերը հանդիպում են ավելի հաճախ: ԷԲՎ և ՑՄՎ համակցված

միքստ ԻՄ ժամանակ հասակի հետ պակասում են սուր սկզբով և բարձր ջերմաստիճանով (39°C) ձևերը: Միքստ-վարակի ժամանակ ծանր ընթացող թարախային արտափքումով ձևեր հանդիպում են ավելի հաճախ քան ԷԲՎ և ՑՄՎ մոնոինֆեկցիայի ժամանակ:

ANA HIT SHAHAPUNI
CLINICAL-LABORATORY CHARACTERISTIC OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS
CAUSED BY EPSTEIN-BAR AND CITOMEGALOVIRUSES

SUMMARY

Polymorphism of the clinical manifestations of IM, the presence of atypical forms of erased, clinical and laboratory features that are characteristic for patients of all ages and their dependence on the etiology of the disease determines the need to improve the clinical and laboratory diagnosis of the disease. Accordingly, the aim of this thesis was the clinical and laboratory characteristics of IM, depending on the severity of lymphadenopathy and peculiarities of different age groups, caused by viruses CMV and EBV, as well as their combination. The study involved 173 patients. The results showed the following. Atypical erased form of IM with unexpressed lymphadenopathy, occurs in 43.6% of patients in the age group up to 7 years; in 44.4% of patients 7 to 18 years and 38.9% of patients older than 18 years. It is characterized, more gradual onset and less severe, but a longer reaction temperature with mild symptoms of intoxication, as well as a rare discovery of atypical mononuclears in peripheral blood. With age, decreasing cases with acute onset and high fever (39°C and above), but the duration of temperature reaction does not change significantly. At the same time, in each age group in subgroups of patients with a typical frequency of lymphadenopathy hepatosplenomegaly it was higher than in the subgroups of patients without significant lymphadenopathy. Hepatosplenomegaly detected in 69,4 ± 3,5%, while in 80.0% of patients with an enlarged liver on the mid-clavicular line does not exceed 3 cm. Increased transaminases were observed significantly more frequently - every third patient, with half of the cases mentioned no pronounced increase in transaminases 1.5-2 times. Stuffy nose and open mouth breathing were characterized more for children "preschool" age. Purulent-lacunar angina noted in patients with early childhood (up to 7 years) is about two times more likely than patients of school age (from 7 to 18 years) and adults. There was a direct correlation frequency of purulent overlays from the positive results of bacteriological seeding swab from the throat, indicating a direct part of the bacterial flora in the development of these complications. If CMV infection of the lungs, with the gradual onset of IM shape and erased atypical form of the disease with lymphadenopathy and unexpressed rare detection of atypical mononuclear cells occur much more frequently. In mixed infections with severe forms of purulent and overlay on the tonsils are more common than with mono EBV infection or CMV.