

УДК 616.98:578.825.11/.13-06-07-08

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5837851>*Ю. П. Харченко, А. В. Зарецька, І. В. Юрченко, О. О. Буйко, В. Ю. Ільїна-Стогнієнко***АТИПОВО ТЯЖКИЙ ПЕРЕБІГ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ МІКСТ ЕТІОЛОГІЇ**

Одеський національний медичний університет

Харченко Ю.П. - ORCID ID 0000-0003-1039-5045

Зарецька А.В. - ORCID ID 0000-0001-6834-0771

Буйко О.О. - ORCID ID 0000-0001-9087-3478

Юрченко І.В. - ORCID ID 0000-0002-9974-3116

Ільїна-Стогнієнко В.Ю. - ORCID ID 0000-0002-0564-9621

Summary. Kharchenko Yu. P., Zaretskaya A. V., Yurchenko I. V., Buyko O. O., Il'ina-Stohnienko V. Yu. **ATYPICALLY SEVERE COURSE OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS OF MIXT ETIOLOGY.** – The Odessa national Medical University; e-mail: yikailina1978@gmail.com. The article presents a clinical case of death of a young child with visceral form of infectious mononucleosis, complicated by community-acquired polysegmental serous-purulent pneumonia. The clinical picture of severe course of IM with multiorgan lesions (cardiovascular system, kidneys) is demonstrated. Therapeutic measures, which included antiviral and antibacterial medicines, as well as resuscitation measures, were ineffective.

Key words: infectious mononucleosis, severe, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus

Реферат. Харченко Ю. П., Зарецька А. В., Юрченко І. В., Буйко Е. А., Ільїна-Стогнієнко В. Ю. **АТИПІЧНО ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА МИКСТ ЭТИОЛОГИИ.** В статье представлен клинический случай летального исхода у ребенка младшего возраста, с висцеральной формой инфекционного мононуклеоза, осложненной внебольничной полисегментарной серозно-гнойной пневмонией. Продемонстрирована клиническая картина молниеносного течения ИМ с полиорганными поражениями (сердечно-сосудистой системы, почек).

Лечебные мероприятия, включающие противовирусные и антибактериальные препараты, а так же реанимационные действия оказались неэффективными.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, тяжелое течение, вирус Эпштейна - Барр, цитомегаловирус

Реферат. Харченко Ю. П., Зарецька А. В., Юрченко І. В., Буйко О. О., Ільїна-Стогнієнко В. Ю. **АТИПОВО ТЯЖКИЙ ПЕРЕБІГ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ МІКСТ ЕТІОЛОГІЇ.** В статті представлено клінічний випадок смерті дитини молодшого віку з вісцеральною формою інфекційного мононуклеозу, ускладнений позалікарняною полісегментарною серозно-гнійною пневмонією. Продемонстрована клінічна картина блискавичного перебігу ІМ з поліорганими ураженнями (серцево-судинної системи, нирок). Лікувальні заходи, які включали протівірусні та антибактеріальні препарати, а також реанімаційні заходи виявились неефективними.

Ключові слова: інфекційний мононуклеоз, тяжкий перебіг, вірус Епштейна-Барр, цитомегаловірус

Інфекційний мононуклеоз (ІМ) – вірусне захворювання з повітряно-краплинним шляхом передачі, яке характеризується інтоксикацією, лихоманкою, тонзилофарингітом, полілімфаденопатією, гепато- та спленомегалією з атиповим лімфоцитозом.

Gulley M.L., Luzuriaga K. та Gershburg E. запевняють, що інфекційний мононуклеоз викликає виключно вірус Епштейна-Барр (ВЕБ) [1]. Поряд із тим, Ahmed A. вважає інфекційний мононуклеоз проявом цитомегаловірусної інфекції (ЦМВ) [2]. Водночас, Lenon P, Smith W та ін. описують випадки типових клінічних проявів ІМ у дітей без участі ВЕБ та ЦМВ інфекцій [3-9]. За даними цих авторів, збудниками інфекційного мононуклеозу також є герпесвіруси людини 1, 2, 6 типів, віруси грипу, гепатитів, аденовірус, токсоплазма, хламідіоз та ін.

Так, можна допустити, що в розвитку ІМ можуть приймати участь як моно інфекції, так і їх поєднання (МІКСТ) [2]. Від чого можливо і залежать гострота, виразність, тривалість, тяжкість та можливі ускладнення захворювання. Так, відповідно даним Wang X., Yang K. та наших досліджень, частота інфекційного мононуклеозу у дітей МІКСТ етіології досягає 60% [10, 11].

Отримані данні J. Bennett, P. Lennon та ін. не встановили відмінностей в клінічних проявах інфекційного мононуклеозу, викликаного ВЕБ, ЦМВ, ВГЛІ 6-го типу, ВІЛ та ін. [9].

Проте, Борак В.П. і Романюк Л.Б. зазначають наявність виразних відмінностей в клінічних проявах ІМ, від простих шкірно-слизових до загрожуючих життю вісцеральних уражень, в залежності від конкретного збудника [3].

В той же час, Пирогова З.І, James D. Cherry та ін. повідомляють, що виразність та різноманітність клінічних проявів інфекційного мононуклеозу, ступінь патологічних змін з боку різних систем та органів на пряму залежить від тропізму до них ВЕБ та ЦМВ [5, 6, 12, 13].

Данні наших досліджень свідчать про те, що інфекційний мононуклеоз ВЕБ-етіології проявляється типовою клінічною картиною з гострим початком, інтоксикацією, субфебрильною та фебрильною лихоманкою тривалістю до 7-ми діб, лакунарним тонзилітом, гепатомегалією, спленомегалією переважно середньої тяжкості з лімфоцитозом та моноцитозом. Для ЦМВ мононуклеозу більш характерні гострий початок, тяжкий перебіг, фебрильна та висока лихоманка протягом 7-ми и більше днів, нейтрофільний лейкоцитоз з атиповими мононуклеарами та анемією. Для МІКСТ інфекційного мононуклеозу частіше притаманні гострий початок, інтоксикація, тяжкий перебіг, лакунарний тонзиліт, збільшення печінки та селезінки, субфебрильна та/або фебрильна лихоманка тривалістю 3-7 днів і лімфоцитоз з нейтропенією, атиповими мононуклеарами та гіпохромною анемією [10, 11, 14].

Окрім того, Лаврент'єва І.Н., Miller-Kittrel M. та ін., описують потужну імуносупресивну дію герпесвірусів, з вираженими порушеннями клітинного і гуморального імунітету, цитокінового статусу, факторів вродженої резистентності [13, 15].

Інфекційний мононуклеоз може перебігати стерто, без симптомів, і навіть у вигляді вісцеральної форми з ураженнями ЦНС, серця, нирок, наднирників.

За даними Saghafian-Hedengren S., Nilsson C. та ін., МІКСТ-інфекція вірусу Епштейна-Барр з цитомегаловірусом призводить до більш тяжких наслідків в результаті синергічного ефекту збудників [16, 17].

Так, блискавичний перебіг інфекційного мононуклеозу ВЕБ етіології може бути дебютом вродженого імунодефіциту (гемофагоцитарний синдром, Дункана, Грицеллі) [18].

За даними Bennett N.J., летальні випадки при ІМ можуть виникати в результаті неврологічних ускладнень, обструкції верхніх дихальних шляхів та розриву селезінки [7]. Також смерть може настати в результаті лімфоми, гемофагоцитарного синдрому або фульмінантного гепатиту [8]. Harries J.T. и Ferguson A.W. описали смертельний випадок дитини 1 року і 10 місяців від інфекційного мононуклеозу з розвитком печінкової недостатності [12].

Блискавичний перебіг інфекційного мононуклеозу, викликаного МІКСТ інфекцією (ВЕБ та ЦМВ), залишається все ще недостатньо вивченим, через труднощі діагностики та відсутності достатнього досвіду надання адекватної медичної допомоги.

Мета: проаналізувати випадок смерті дитини трьох років від тяжкого перебігу вісцеральної форми інфекційного мононуклеозу змішаної етіології (ВЕБ та ЦМВ).

Представляємо опис клінічного випадка дитини 3-х років з діагнозом інфекційний мононуклеоз, які була госпіталізована до інфекційної лікарні м. Одеси на 4-й день хвороби.

Клінічне спостереження. Дівчинка М. 3 роки 6 міс. знаходилась на стаціонарному лікуванні в Одеській міській клінічній інфекційній лікарні з 26 по 28 липня.

Дівчинка захворіла 22.07.16., коли з'явилися катаральні прояви. Наступного дня приєднались скарги на біль в горлі, підвищення температури тіла до 39°C, зниження апетиту, утруднення носового дихання, храп у вісні, збільшення лімфатичних вузлів, нудота, блювота декілька разів. Педіатр діагностував лакунарний тонзиліт та призначив лікування антибіотиками: цефоперазон - 5 днів. В наступні дні температура не знижувалась, стан дитини погіршувався, наростали симптоми інтоксикації, та 26.07.16 (на 5-й день хвороби) дівчинка була госпіталізована у відділення міської інфекційної лікарні з діагнозом «лакунарний тонзиліт».

Стан дівчинки, при надходженні до стаціонару розцінено як середнього ступеню тяжкості. Температура тіла висока (40°C), шкірні покриви бліді, обличчя одутловате. Носове дихання утруднено, дитина дихала ротом. Шия деформована за рахунок пакетів значно збільшених задньошийних, ангулярних та підщелепних лімфатичних вузлів, вони щільні та безболісні. Інші групи лімфатичних вузлів також збільшені. В зіві яскрава гіперемія слизової оболонки, значно збільшені піднебінні мигдалики, аж до їх змикання, в лакунах біло-жовтий наліт. Частота дихання 26 раз за хвилину, сатурація 96%. При аускультатії дихання в легенях жорстке, відзначались провідні хрипи. Пульс 132 удари за хвилину, ритмічний, задовільного наповнення. Артеріальний тиск 110/60 мм рт. ст. Тони серця приглушені, ритмічні, тахікардія. При пальпації щільний край печінки на 2,5 см та селезінки на 2,5 см виступають з-під краю реберної дуги.

На ранок 27.07.16 приєднався рясний жовтий рідкий водянистий стілець до 5 разів.

Аналіз крові від 27.07.16 (6-й день хвороби): Нв 107 г/л, ер. 3,9 Т/л, КП 0,82; л. 11,9 Г/л, с. 49%, п. 17%, лімф. 31%, мон. 3%; атипіві мононуклеари 19%, ШОЕ 26 мм/год, гіпохромія (+), анізоцитоз (+), токсигенна зернистість нейтрофілів 70%.

Аналіз крові від 28.07.16 (7-й день хвороби): Нв 123 г/л, ер. 4,3 Т/л, КП 0,86; л. 8,9 Г/л, с. 23%, п. 9%, лімф. 64%, мон. 4%; атипіві мононуклеари 11%, ШОЕ 10 мм/год; тромбоцитів 210,7 тис.

По сечовому катетеру сеча на 7-й день хвороби жовтого кольору, прозора, рН 6,0; л. 6-8 в п/з, епітелій плоский 3-5 в п/з.

Результати рентгенологічного дослідження органів грудної порожнини на 7-й день хвороби – у верхній долі правої легені та нижній долі S6 негомogeneous інфільтративне затемнення. Корінь безструктурний. В левій легені у медіальній області згущення легеневого малюнка.

Данні ЕКГ на 7-й день хвороби – ЧСС 200 уд/хв, синусова пароксизмальна тахікардія. Перевантаження лівого шлуночка. Дифузні зміни міокарда.

Результати дослідження крові методом ІФА від 28.07.16: ВЕБ VCA IgM – позитивний, EA IgG та NA IgG – негативні; ЦМВ IgM та IgG – позитивні, авідність IgG – висока.

Таким чином, відповідно клініко-анамнестичним даним та результатам лабораторних і інструментальних досліджень у дитини діагностовано: Генералізовану вірусно-бактеріальну інфекцію. Інфекційний мононуклеоз активна фаза, гострий перебіг, тяжка вісцеральна форма. Двостороння полісегментарна пневмонія, ДН 2ст. Міокардит, Нефрит.

Дитина отримувала комплексне лікування: інфузійну терапію (розчин Рингера, 5% розчин глюкози, маннітол, реополюглокін), антибактеріальну терапію (цефтазидім, амікацин), противірусну терапію (ганцикловір), трентал, корглюкон, жарознижуючі препарати, інтерферон.

Не дивлячись на всі терапевтичні заходи на 7-й день хвороби стан дівчинки значно погіршувався (посилились ознаки інтоксикації, росли симптоми дихальної недостатності) у зв'язку з чим дитину було переведено до відділення інтенсивної терапії.

28.07.16 о 9:00 стан дівчинки дуже тяжкий. Лихоманить 38°C, ЧД 28-38 раз/хв, ЧСС

112-189 уд/хв, SpO₂ 88%. Дитина у свідомості, млява, блідна, слизові оболонки ротоглотки бліді, обличчя одутловате та пастозне, дихає відкритим ротом, дихання стридорозне. Задишка із участю допоміжної мускулатури. Частота дихання – 38 за хвилину. В легенях з обох боків вислуховуються вологі хрипи різного калібру. Перкуторно звук з коробковим відтінком, мозаїчний, скорочення звуку в нижніх відділах праворуч. Виражена тахікардія, тони серця приглушені. Під час перкусії границя серця зміщена ліворуч на 0,5 см. Печінка на 4 см нижче краю реберної дуги, селезінка – на 1 см. Діурез знижений. Пастозність стоп.

Стан дівчинки прогресивно погіршувався, наростало пригнічення свідомості до рівня сопор, дитина високо лихоманила, посилювались симптоми серцевої недостатності, наростала дихальна недостатність. 28.07.16 о 19:07 у дитини відмічається зупинка дихання та кровообігу. Реанімаційні заходи протягом 30 хвилин були не ефективні. О 19:37 було констатовано смерть дитини.

Результати посмертного патоморфологічного дослідження свідчили о наявності у дитини ураження органів імуногенезу у вигляді генералізованого збільшення лімфатичних вузлів, печінки, селезінки, ознаки тонзиліту з набуханням та набряком лімфатичного глоткового кільця.

Мікроскопічно визначалось різке повнокров'я із скупченням атипових мононуклеарів та ознаками серозного та/або серозно-гнійного запалення серця, нирок, легень, лімфатичних вузлів, шлунково-кишкового тракту.

В тканинах печінки (Рис. 1.) спостерігалась паренхіматозна дистрофія з вогнищевим центроlobулярним внутрішньоклітинним холестазом, переважно в області портальних трактів визначались скупчення атипових мононуклеарів.

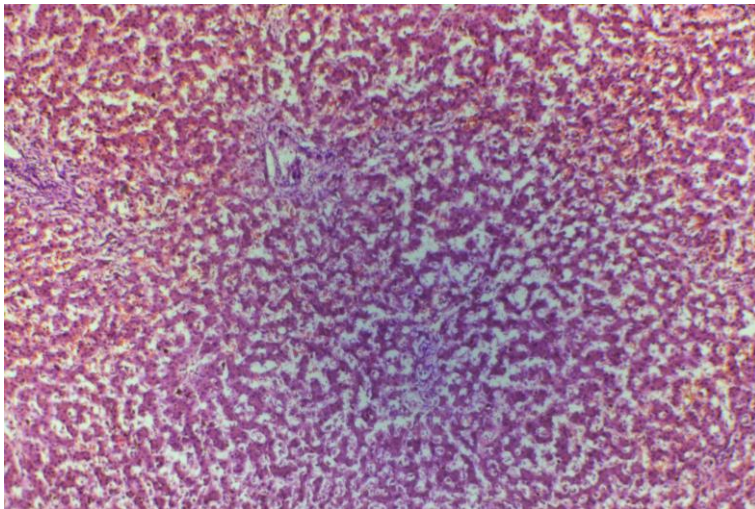


Рис. 1. Венозне повнокров'я, розширення венозних синусів, з білковою дистрофією гепатоцитів, гнізним скупченням атипових мононуклеарів. 36.x100

Селезінка різко повнокровна з гіперплазією ретикулоендотеліальної системи, стертістю лімфоїдного рисунка, мієлозом та інфільтрацією мононуклеарами.

Лімфатичний вузол та мигдалики різко повнокровні, із стертістю лімфоїдного рисунка, дифузною інфільтрацією макрофагами, лейкоцитами і атиповими мононуклеарами та картиною серозно-гнійного лімфаденіту.

В легенях (Рис. 2.) відмічено різке повнокров'я, фокуси дистелектазів, емфіземи, крововиливи до просвіту альвеол, серозно-гнійна, вогнищево-гнійна, вогнищево-зливна бронхопневмонія з початковими явищами карніфікації, з гігантоклітинною реакцією, із скупченням атипових мононуклеарів; фібринозно-гнійний плеврит.

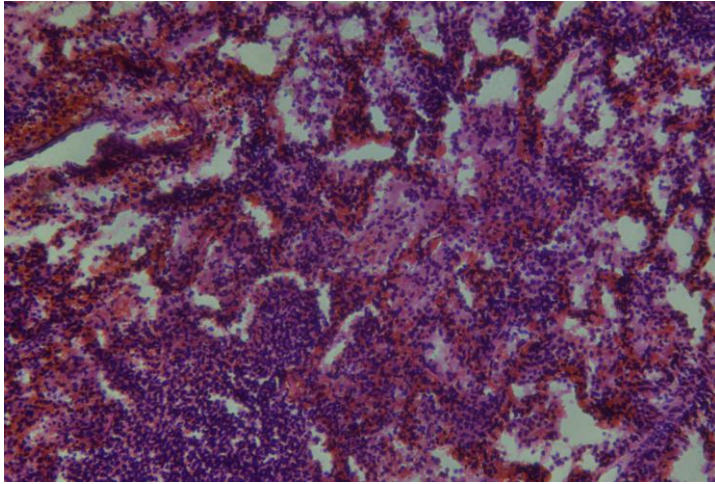


Рис. 2. Повнокров'я з крововиливами в просвіт альвеол, фокуси дистеліктазів. 36.х100

В тканинах серця (Рис. 3.) спостерігались неспецифічні зміни у вигляді повнокров'я міокарда з ознаками вогнищевого серозного міокардиту.

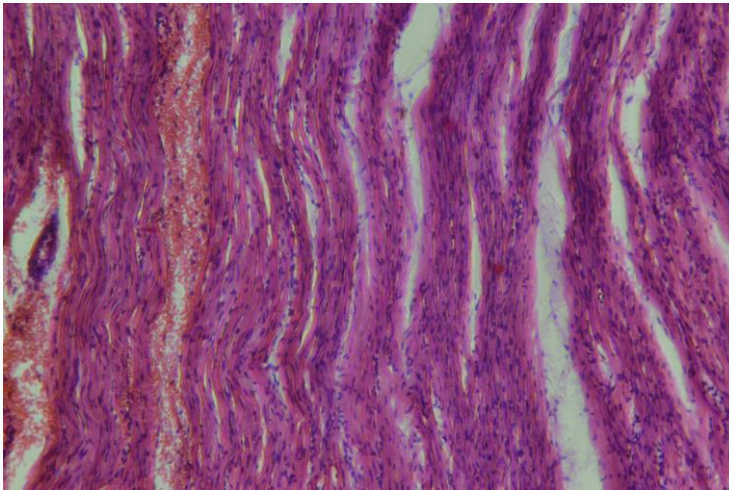


Рис. 3. Повнокров'я, вогнищева звитість та розволокнення м'язових волокон. 36.х100

В нирці виявлено повнокров'я, вогнищевий серозний нефрит, білкова дистрофія епітелію звитих канальців, лейкостази в просвітах ряду артерій і артеріол, гніздне скупчення атипових мононуклеарів, вогнищевий серозний паранефрит.

В тканині головного мозку спостерігались неспецифічні зміни у вигляді вираженого периваскулярного та перицелюлярного набряку, вогнища деструкції, що обумовлено розладами мікроциркуляції і гіпоксії. Ураження м'яких мозкових оболонок було у вигляді різкого повнокров'я з вогнищевою лімфоцитарною інфільтрацією.

Підслизовий шар шлунку і тонкого кишківника різко повнокровні з картиною дифузного серозно-гнійного ентериту та вогнищевою лімфо-лейкоцитарною інфільтрацією в підслизовому шарі.

На основі даних клінічного спостереження, результатів прижиттєвого лабораторного та посмертного патоморфологічного досліджень в якості основного захворювання визначено інфекційний мононуклеоз вісцеральна форма (ураження лімфовузлів, мигдалин, селезінки, печінки, нирок, серця), ускладнений позаликарняною полісегментарною пневмонією. Через розвиток двобічної серозно-гнійної пневмонії з геморагічним синдромом та

набряком головного мозку настала смерть дитини.

Висновок

Тяжкий перебіг інфекційного мононуклеозу у дітей залишається актуальною проблемою педіатрії за рахунок неясності етіології, особливостей патогенезу та ризику розвитку загрожуючих життю ускладнень. МІКСТ інфекція (ВЕБ та ЦМВ), за рахунок синергічного впливу вірусів на організм людини, грає важливу роль у виникненні тяжкого перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей. В той же час, летальні випадки ІМ зустрічаються вкрай рідко, та кожний з них викликає питання о можливій імуносупресії у дитини. В наведеному випадку, данні анамнезу, фізикального та лабораторно-інструментального обстеження дівчинки дозволили виключити первинні та вторинні імунodefіцити, включаючи гемофагоцитарний синдром, Дункана, Грицелли.

Таким чином, у здорової дівчинки з соціально-благонадійного середовища після первинного інфікування вірусами Епштейна-Барр і ЦМВ розвилась атипова (вісцеральна) форма ІМ, у вигляді генералізованої інфекції з включенням в патологічний процес всіх органів і систем організму, обтяжений серозно-гнійною пневмонією. Можна зробити висновок, що тяжкий перебіг зі стрімким розвитком поліорганних уражень призвів до неефективності лікувальних заходів та смерті дитини.

Література/References:

1. Luzuriaga, K. Infectious mononucleosis / K. Luzuriaga, J.L. Sullivan // NEJM. 2010. 362(21):1993-2000.
2. Ahmed A. Immunopathology of CMV Co-Infection: Review. / Ahmed A.// MOJ Immunol. 2014; 1(3): 00017. DOI: 10.15406/moji.2014.01.00017.
3. Смоляр Н. І. Епштейна-барр вірусна інфекція у дітей / Н. І. Смоляр, Н. Л. Чухрай, С. В. Савчин // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2019. – Т. 19, вип. 1 (65). – С. 43–47. [Smolyar NI Epstein-Barr viral infection in children / NI Smolyar, NL Chukhrai, SV Savchin // Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy. - 2019. - Vol. 19, issue. 1 (65). - P. 43–47]
4. Paul Lennon Infectious mononucleosis: clinical review / Paul Lennon, Michael Crotty, John E. Fenton // BMJ. 2018;350:h1825 doi: 10.1136/bmj.h1825 (Published 21 April 2018).
5. George Turabelidze. Infectious mononucleosis / George Turabelidze, Linda Kalilani, Paul G. Auwaerter // BMJ Best Practice; last updated: Feb 22, 2021. [© BMJ Publishing Group Ltd.].
6. Noriega VM. Human cytomegalovirus modulates monocyte-mediated innate immune responses during short-term experimental latency in vitro/ Noriega VM, Hays KK, Kraus TA, Kowalsky SR, Ge Y, et al.// J Virol.2014;88(16): 9391-9405.
7. Nicholas J.B. Pediatric mononucleosis and Epstein-Barr virus infection /Nicholas J.B. // Medscape. Nov 01, 2016; <http://emedicine.medscape.com/article/963894overview>
8. Kimura H. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection / Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, et al. // Blood.2001;15:280-286.
9. Виговська О. В. Клініко-біохімічні особливості ураження печінки у дітей з Епштейна – Барр вірусною інфекцією / О. В. Виговська, В. О. Шадрін, С. О. Крамарьов // Современная педиатрия. – 2014. – № 5 – С. 149-151 [Vyhovska OV Clinical and biochemical features of liver disease in children with Epshnein - Barr viral infection / OV Vyhovska, VO Shadrin, SO Kramaryov // Modern Pediatrics. - 2014. - № 5 - P. 149-151.].
10. Харченко Ю. П. Епидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза у детей / Ю.П. Харченко, А.В. Зарецкая, И.В. Юрченко и др. // Современная педиатрия. – 2018. – №4 (92). – С. 60-64 [Kharchenko Yu.P. Epidemiological and clinical and laboratory characteristics of infectious mononucleosis in children / Yu.P. Kharchenko, A.V. Zaretskaya, I.V. Yurchenko et al. // Modern Pediatrics. - 2018. - No. 4 (92). - S. 60-64]
11. Харченко Ю. П. Влияние этиологического полиморфизма на клинические проявления и терапию инфекционного мононуклеоза у детей / Ю.П. Харченко, А.В. Зарецкая, В.А. Гудзь и др. //Современная педиатрия. – 2017. – №3 (83). – С. 68-71

[Kharchenko Yu.P. Influence of etiological polymorphism on clinical manifestations and therapy of infectious mononucleosis in children / Yu.P. Kharchenko, A.V. Zaretskaya, V.A. Gudz et al. // Modern Pediatrics. - 2017. - No. 3 (83). - S. 68-71]

12. Harries J.T. Fatal Infectious Mononucleosis with Liver Failure in Two Sisters /. T. Harries and A. W. Ferguson. // Arch. Dis. Childh.1968;43:480-485.

13. Miller-Kittrell M, Sparer TE Feeling manipulated: cytomegalovirus immune manipulation / Miller-Kittrell M, Sparer TE // Virol J.2009;6:4.

14. Харченко Ю.П. Особенности течения инфекционного мононуклеоза различной этиологии у детей / Ю.П. Харченко, А.В. Зарецкая, М.М. Брошков // Georgian medical news 2019. - № 2 (287). – С. 51-56.

15. Особенности диагностики и течения герпетических инфекций, вызванных вирусами Эпштейна-Барр и герпеса человека 6 типа при нейтропениях у детей раннего возраста / И. Н. Лаврентьева, Н. А. Финогенова, Е. А. Мамедова [и др.] // Детские инфекции. – 2011. – №3. – С. 11-14. [Features of diagnosis and course of herpetic infections caused by Epstein-Barr viruses and human herpes type 6 in neutropenia in young children / I. N. Lavrent'eva, N. A. Finogenova, E. A. Mamedova [et al.] // Children's infections ... - 2011. - No. 3. - S. 11-14.]

16. Клименко Х.П. Синдром тонзиліту у дітей з гострою епштейн–барр вірусною інфекцією / Х.П. Клименко, О.Б. Надрага // Сучасна педіатрія. – 2019. – №8 (104). – С. 52-56.

17. Saghafian-Hedengren S. Herpes virus seropositivity in childhood associates with decreased monocyte induced NK cell IFN-gamma production / Saghafian-Hedengren S, Sundstrom Y, Sohlberg E, Nilsson C, Linde A, et al. // J Immunol.2009;182: 2511-2517.

18. Мальцев Д. Герпесвірусні інфекції в нефрології / Д. Мальцев // Актуальні проблеми нефрології. – 2020. – №26-27. – С. 15-25.[Maltsev D. Herpesvirus infections in nephrology / D. Maltsev // Actual problems of nephrology. - 2020. - №26-27. - P. 15-25.]

Робота надійшла в редакцію 17.11.2021 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування