

exacerbation of a chronic process. In HPV-infected patients with low avidity IgG antibodies to HSV-1 and/or HSV-2 heavier degree of disease – cervical intraepithelial neoplasia of I, II and III degree were found in more cases than among patients whose

serum contained IgG antibodies with medium avidity to this herpesviruses.

Key words: *papilloma viruses, herpes viruses, cervix, dysplasia.*

Отримано 10.07.2013 р.

© Покровська Т.В., 2013
УДК 616.988.578.825]-036.12-06:616.12.

Т.В. Покровська

КАРДІАЛЬНІ УСКЛАДНЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Проведене клінічне спостереження за 60 хворими на хронічну Епштейна-Барр вірусну інфекцію. Виявлені клініко-лабораторні особливості перебігу хвороби у підлітків та дорослих, зокрема ураження серцево-судинної системи.

Ключові слова: *хронічна EBV-інфекція, підлітки, дорослі, міокардит, коронарит.*

Вірус Епштейна-Барр (EBV) здатний залишатися необмежено довго в організмі людини в латентному стані, зумовлювати хронічні маніфестні й стерті форми хвороби і реактивуватися під впливом несприятливих екзо- та ендогенних факторів. За даними С.О. Крамарева, хронічний перебіг Епштейна-Барр вірусної інфекції (EBV-інфекції) є наслідком гострої EBV-інфекції або розвивається як первинно-хронічна хвороба, клініка якої включає хронічний мононуклеозоподібний синдром і поліорганну патологію [1-3]. Хронічна активна EBV-інфекція належить до лімфопрولیферативних хвороб, характеризується аномально високими титрами антитіл до EBV і високою концентрацією ДНК EBV у периферичній крові [4-7]. Впродовж півроку і більше після попереднього інфекційного мононуклеозу клінічні прояви можуть спостерігатися у вигляді персистуючої або поворотної гарячки, втомлюваності, фарингіту, гепатиту, болю голови, депресії без ознак ревматологічних, онкологічних та інших хвороб, які розцінюються як прояви хронічної EBV-інфекції [5, 7-9]. У літературі надзвичайно мало даних про ураження сер-

ця, патологію коронарних артерій (КА), яка може через багато років приводити до розвитку обструктивних уражень (тромбозу, стенозу), а це в свою чергу – до ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда у пацієнтів на хронічну EBV-інфекцію [8, 10-12].

Мета дослідження – вивчити малодосліджені особливості клінічного перебігу хронічної EBV-інфекції у підлітків і дорослих, зокрема характер кардіальних ускладнень при них.

Пацієнти і методи

Під спостереженням знаходились 60 хворих на хронічну EBV-інфекцію (33 підлітки віком від 14 до 17 років і 27 дорослих віком 18-40 років). Хворі перебували на стаціонарному лікуванні у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні протягом 2009-2011 рр.

Верифікація діагнозу хронічної EBV-інфекції проводилася на підставі даних анамнезу, характерної клінічної картини хвороби, змін периферичної крові та результатів специфічної лабораторної діагностики (ІФА, ПЛР).

Методом ІФА виявляли антитіла до 3 антигенів EBV: капсидного антигену вірусу – VCA IgM, VCA IgG, раннього антигену – EA IgG та ядерного антигену – EBNA IgG, використовуючи діагностичні тест-системи виробництва «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ). Методом ПЛР проводили індикацію DNA EBV у слині, зішкрябах слизової оболонки задньої стінки глотки і в крові.

Усім хворим проводили комплекс клінічних, лабораторних методів діагностики та інструментальні дослідження: УЗД органів черевної порожнини, ЕКГ, ехокар-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

діографічне (Ехо-КГ) дослідження із візуалізацією коронарних артерій, рентгенографію серця (пряма оглядова і по показанням у косих проекціях). Запис ЕКГ здійснювали за звичайною методикою за допомогою шестиканального електрокардіографа VTL-08 при швидкості паперової стрічки 50 мм/сек. Вимірювання проводилися з точністю до 0,5 мм та 0,01 сек.

Ехо-КГ дослідження серця проводили за допомогою апарату Acuson 320 в М- та В-режимах із скеруванням ультразвукового датчика по різним осям серця. Визначали розміри правого шлуночка, міжшлуночкової перегородки, лівого шлуночка в стані діастолі, лівого передсердя, стінки лівого шлуночка в стані діастолі, фракцію викиду, діаметр висхідної аорти. Визначали стан клапанного апарату серця, сегментарну скоротливість лівого шлуночка.

Для виявлення статистичної вірогідної різниці показників між групами застосовували попарне порівняння за допомогою непараметричного критерію Манн-Вітні. Для з'ясування кореляції між кількісними показниками використовували метод Спірмена (r_s).

Результати досліджень та їх обговорення

Вперше діагностований хронічний перебіг EBV-інфекції ми спостерігали у 60 хворих. Залежно від виявлених серологічних маркерів пацієнти поділені на три групи: 1-а група – рання реактивація (VCA IgM⁺/VCA IgG⁺/EBNA IgG⁺) – 28 хворих, із них 14 підлітків і 14 дорослих; 2-а група – пізня реактивація (VCA IgM⁻/VCA IgG⁺/EBNA IgG⁺) – 20 хворих, із них 12 підлітків і 8 дорослих; 3-я група – атипова реактивація (VCA IgM⁺/VCA IgG⁻/EBNA IgG⁺) – 12 осіб, із них 7 підлітків і 5 дорослих.

У 48 пацієнтів (80,0 %) на хронічну EBV-інфекцію аналіз даних анамнезу життя виявив несприятливий преморбідний фон: з них респіраторний алергоз у 9 осіб (18,7 %) із 48, тривалий субфебрилітет у 15 хворих (31,6 %), хронічний тонзиліт у 15 (31,0 %), хронічний трахеобронхіт у 10 (20,8 %), хронічний гастрит, гепатохолецистит (3,4 %). Перенесена у минулому гостра EBV-інфекція у вигляді інфекційного мононуклеозу (ІМ) в анамнезі була у 17 підлітків (51,5%), у 6 випадках родичі хворіли на гострий ІМ протягом останнього року.

Хронічна EBV-інфекція у більшості пацієнтів (65,7 % підлітків і 57,1 % дорослих) починалася поступово. Серед обстежених осіб із хронічною EBV-інфекцією вірогідно частіше переважали хворі із середньотяжким перебігом (73,3 %), ніж з тяжким – (26,7 %, $p < 0,05$).

Частота і виразність клінічних синдромів у хворих на хронічну EBV-інфекцію була різною у окремих групах пацієнтів.

У підлітків порівняно з дорослими, які склали 1-у групу – рання реактивація (VCA IgM⁺/VCA IgG⁺/EBNA IgG⁺), частіше спостерігалися такі синдроми: інтоксикаційний (відповідно 100,0 і 57,1 %; $p < 0,05$), лімфопроліферативний (92,8 і 42,9 %; $p < 0,05$), кардіальний (85,7 і 50,0 %; $p < 0,05$). Натомість, у дорослих порівняно з підлітками частіше спостерігався рецидивуючий хронічний тонзиліт (відповідно 71,4 і 57,1 %; $p > 0,05$) та артралгічний синдром (78,5 і 21,4 %; $p < 0,05$).

У підлітків порівняно з дорослими, які склали 2-у групу – пізня реактивація (VCA IgM⁻/VCA IgG⁺/EBNA IgG⁺) найчастіше зустрічався лімфопроліферативний синдром (58,3 і 37,5 %; $p > 0,05$) і рідше – астеновегетативний (16,7 і 75,0 %; $p < 0,05$) та артралгічний (42,8 і 87,5 %; $p < 0,05$).

У дорослих, які склали 3-у групу – атипова реактивація (VCA IgM⁺/VCA IgG⁻/EBNA IgG⁺), порівняно з підлітками вірогідно частіше відмічали прояви хронічного тонзиліту (відповідно 100,0 і 42,8 %, $p < 0,05$), решта клінічних синдромів приблизно з однаковою частотою спостерігалася як у підлітків, так і у дорослих, хоча їх виразність була мінімальною.

Кардіальний синдром при хронічній EBV-інфекції спостерігався у 85,7 % підлітків і 50,0 % дорослих 1-ї групи (рання реактивація), у 57,1 % підлітків і 40,0 % дорослих хворих 3-ї групи (атипова реактивація). Помірно виражений кардіальний синдром спостерігався у хворих 2-ї групи (пізня реактивація), відповідно у 16,7 % підлітків і у 12,5 % дорослих.

Ймовірно, що порушення серцевої діяльності у частини хворих на EBV-інфекцію є наслідком гострого токсикозу і проявляється у формі міокардіодистрофії. При цьому розвивається прогресуюче порушення функції провідної системи серця із формуванням електричної нестабільності міокарда шлуночків. Кардіальний синдром характеризувався неприємними відчуттями та болем у ділянці серця у 22,2 % хворих, задишкою у 29,6 %, незначно вираженою дихальною аритмією у 51,8 %, тахікардією у 81,4 % осіб, інколи брадикардією. При аускультатії вислуховувався систолічний шум на верхівці серця у 33,3 % хворих. Приглушеність серцевих тонів спостерігали в 27 осіб (100,0 %). Усім хворим, у яких спостерігали зміни з боку серцево-судинної системи, проводили ЕКГ у 12 загальноприйнятих відведеннях і за необхід-

ності – Ехо-КГ. При ЕКГ дослідженні, проведеному на висоті інфекційного токсикозу 25 пацієнтам (41,7 %), виявлені порушення функції автоматизму, провідності й збудливості міокарду. Зміни ЕКГ реєструвалися як при тяжких, так і середньотяжких формах хвороби.

Порушення функції автоматизму у 8 осіб проявлялися такими змінами: зменшенням частоти серцевих скорочень на 10 % порівняно з існуючими нормами у 6 осіб, у 2 – на 30 %; передсердний ритм з частотою серцевих скорочень, меншою за частоту синусового ритму – у 4 осіб. Брадикардію спостерігали у 9 дорослих. У 15 пацієнтів (25 %) відзначали порушення функції збудливості міокарда у вигляді надшлуночкової екстрасистолії, що проявлялася ознаками неповної блокади правої ніжки пучка Гіса у 12 хворих, атріовентрикулярною блокадою 1-го ступеня у 3 хворих, у 7 пацієнтів (25,9 %) спостерігали подовження коригованого інтервалу QT, який свідчить про електричну нестабільність міокарду. Абсолютно подовженого інтервалу в жодному випадку не було зареєстровано. Дифузне зниження амплітуди зубця Т за відсутності підйому сегменту ST і змін амплітуди комплексу QRS виявлено в 11 осіб (40,7 %). Незначне розширення об'єму лівого шлуночка без порушень скоротливості спостерігали в одного хворого. Проведені Ехо-КГ дослідження не виявили ознак порушення скоротливої функції міокарду. У 4 осіб (з тяжкою формою) зареєстровано розширення лівої границі серця з появою змін на ЕКГ. На момент виписки зі стаціонару у 3 пацієнтів залишалися порушення функції автоматизму і провідності міокарду. Із зменшенням симптомів гострого токсикозу спостерігалася зменшення частоти виявлених аускультативних змін з боку серця.

Коронарит виявлений у 14 (42,4 %) підлітків, в анамнезі яких були дані про перенесений інфекційний мононуклеоз в минулому. Діагноз коронариту був встановлений на підставі клінічних даних, неспецифічних ST-T-змін на ЕКГ, класичних ЕКГ-ознак вогнищевого ураження міокарду, а також наявності ехокардіографічних ознак запального ураження вінцевих артерій. Серед 14 хворих із коронаритом суб'єктивні скарги пред'являли 9 пацієнтів. Ці скарги свідчили про міокардіальну дисфункцію – інтолерантність до навантаження, задишка, пітливість, помірний дистальний ціаноз. Ангінозні болі спостерігалися рідко. У всіх пацієнтів із ехокардіографічними ознаками коронариту були виявлені патологічні

зміни ЕКГ. Вони включали: синусову тахікардію, синусову брадикардію, синусову аритмію, міграцію водія ритму, передсердну екстрасистолію, шлуночкову парасистолію, синоатріальну блокаду 2 ступеня, епізоди пароксизмальної передсердної та шлуночкової тахікардії, блокаду лівої ніжки пучка Гіса, зниження вольтажу зубців комплексу QRS. ST-T-зміни були зареєстровані у 50 % хворих із коронаритом у вигляді підйому сегменту ST над ізолінією до 3-4 мм, високий гострокінцевий зубець Т. Рання поява зубця Q у грудних відведеннях спостерігалася у 2 підлітків, у тому числі в 1 із них – у поєднанні із ST-T-порушеннями. У періоді реконвалесценції хронічної EBV-інфекції ST-T-порушення реєструвалися тільки у хворих із коронаритом.

При ехокардіографії у хворих із коронаритом були виявлені такі зміни коронарних артерій: потовщення і ущільнення стінок головних коронарних артерій, ущільнення периваскулярного ложа, наявність гіперакустичних тіней в стінках коронарних артерій, нерівномірність просвіту і хвилястість коронарних артерій (72 %); дилатація головних коронарних артерій, частіше у вигляді екстазії (55 %), і в одному випадку – аневризми правої коронарної артерії. Окрім перерахованих ехокардіографічних ознак, у 5 пацієнтів спостерігалася дилатація лівого шлуночка, в 3 була знижена фракція викиду (до 44-50 %). Видужання відбулося в 11 із 14 хворих із коронаритом. У 3 осіб ознаки коронариту зберігалися і через рік від початку хвороби. Дилатація лівого шлуночка в періоді реконвалесценції була пов'язана в першу чергу із коронаритом і рідше із міокардитом.

Спостереження за хворими на хронічну EBV-інфекцію протягом 6 міс. показали, що серологічний варіант VCA IgM⁺/VCA IgG⁺/EBNA IgG⁺ (рання реактивація) виявився з клінічної точки зору найбільш несприятливим. Протягом періоду спостереження у 24 пацієнтів (85,7 %) відмічений тривалий субфебрилітет, нездужання, слабкість, підвищена втомлюваність. Гіперплазія мигдаликів, збільшення лімфатичних вузлів і селезінки утримувалися у 21 пацієнта (75,0 %). Явища хронічного ринофарингіту, які проявлялися затрудненим носовим диханням, першінням у горлі, зернистостю задньої стінки глотки, відмічено у 14 хворих (50 %). Дилатація лівого шлуночка зберігалася у 3 хворих в періоді реконвалесценції, що свідчило про підгострий перебіг міокардиту. У подальшому (через рік) у 2 осіб ознаки дилатації лівого шлуночка повністю зникли, розміри лівого шлуночка нормалізувалися. Збільшення і пальпатор-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

на болючість слинних залоз була відмічена у 3 пацієнтів (10,7 %). Тому ця група хворих потребує особливої уваги при проведенні лікувальних заходів і подальшої диспансеризації.

Висновки

1. Хронічна EBV-інфекція формується у часто і тривало хворюючих пацієнтів із обтяженим преморбідним тлом. Частота і виразність клінічних синдромів є різною в окремих групах пацієнтів.

2. Рання реактивація EBV-інфекції з індикацією маркерограми VCA IgM⁺/VCA IgG⁺/EBNA IgG⁺ характеризується яскравішою і тривалішою виразністю клінічної симптоматики порівняно з іншими серологічними варіантами (пізньою і атиповою реактивацією), а тому з клінічної точки зору є найбільш несприятливою.

3. При хронічній EBV-інфекції спостерігаються ускладнення з боку серця: інфекційний коронарит у 42,4 % хворих, міокардит – у 12,5 %. Коронарит характеризується м'яким перебігом, закінчується видужанням і не призводить до серцевої недостатності та інфаркту міокарда. Міокардит перебігає в легкій або середньотяжкій формі

Література

1. Крамарев С.О. Хронічні форми Епштейна-Барр вірусної інфекції у дітей: сучасні підходи до діагностики та лікування / С.О. Крамарев, О.В. Выговська // Современная педиатрия. – 2008. – № 2. – С. 103-109.
2. Крамарев С.А. Хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: клинические проявления, диагностика, лечение с использованием препарата Липоферон / С.А. Крамарев, О.В. Выговская // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – № 9-10. – С. 26-32.
3. Stephen E.S. The chronic mononucleosis syndrome / E.S. Stephen // J. Infect. Dis. – 1988. – Vol. 157, N 3. – P. 23-28.
4. Schooley R.T. Epstein-Barr virus infection. – 23-rd. ed. / R.T. Schooley. – Goldman: Cecil Medicine, 2007. – P. 360-366.
5. Maia D.M. Chronic active Epstein-Barr virus infection /

D.M. Maia, A.L. Peace-Brewer // Current Opinion Hematology. – 2000. – Vol. 7. – P. 59-63.

6. Kimura H. Virologic characteristics of chronic active EBV infection / H. Kimura, K. Hiroshi, Yo Hoshino // Blood. – 2001. – Vol. 98, N 2. – P. 280-286.

7. Junker A.K. Epstein-Barr virus / A.K. Junker // Pediatrics in Review. – 2005. – Vol. 26. – P. 79-85.

8. Active myocarditis in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection / [H.Takano, K. Nakagawa, N. Ishio et al.] // J. Cardiol. – 2008. – Vol. 130, N 1. – P. 11-13.

9. Сарычев А.М. Особенности клинических проявлений и иммунопатогенеза хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.М. Сарычев. – Ростов-на-Дону, 2005. – 23 с.

10. Хмилевская С.А. Функциональное состояние сердца при Эпштейна-Барр-вирусном инфекционном мононуклеозе у детей / С.А. Хмилевская // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6, № 3. – С. 22-26.

11. Малий В.П. Герпесвирусные инфекции (клиника, диагностика и терапия): учебное пособие / В.П. Малий. – Х.: Прапор, 2008. – 207 с.

12. Клинические формы хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / [И.К. Малашенкова, Н.А. Дидковский, Ж.Ш. Сарсания и др.] // Новости медицины и фармации в Украине. – 2007. – № 13. – С. 20-21.

CARDIAC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION

T.V. Pokrovska

SUMMARY. Clinical observation of 60 patients with chronic Epstein-Barr virus infection. Identified clinical and laboratory features of the disease in children and adults, the defect of the cardiovascular system.

Key words: EBV chronic infection, children, adults, myocarditis, coronaritis.

Отримано 8.04.2013 р.