

УДК 616.98:578.833.28

КОЗЬКО В.М., БОНДАРЕНКО А.В., МОГИЛЕНЦЬ О.І., БОНДАР О.С.
Харківський національний медичний університет

ЛИХОМАНКА ЗАХІДНОГО НІЛУ

Резюме. У статті описаний клінічний випадок лихоманки Західного Нілу, розглянуті основні питання етіології, епідеміології, патогенезу, клініки, діагностики, лікування та профілактики даного захворювання.

Ключові слова: лихоманка Західного Нілу.

В останні роки з розвитком міжнародного туризму зростає актуальність проблеми інфекційних захворювань, зараження якими пов'язане з перебуванням за кордоном. Особливостями цієї групи інфекцій є те, що вони мало рееструються в Україні. Крім того, у зв'язку зі зміною кліматичних умов, в останні роки у країнах із помірним кліматом відмічається зростання так званих екзотичних захворювань, що зумовлює складності ранньої діагностики. Одним із таких захворювань є лихоманка Західного Нілу (ЛЗН) [1–3].

Як приклад наводимо власне клінічне спостереження атипичного перебігу ЛЗН, що сприяло пізньому встановленню діагнозу та довготривалості лікування. Хвора К., 55 років, знаходилася на лікуванні в Обласній клінічній інфекційній лікарні (ОКІЛ) м. Харкова протягом 22 днів. Найвища до стабілізації на 12-ту добу хвороби зі скаргами на підвищення температури тіла до 38 °С з ознобом, помірний біль голови в ділянках чола та скронь, сухий кашель, біль в попереку, біль в лівій, лютоту в колінних суглобах, зниження апетиту, загальну слабкість. З анамнезу відомо, що захворювання почалося коли з'явилися біль в попереку, які на другий день посилилися й температура тіла підвищилася до 38 °С. Звернулася по медичну допомогу в поліклініку, де було призначено антибіотик з групи фторхінолонів II покоління й нестероїдний протизапальний засіб із групи похідних пропіонової кислоти. Температура тіла нормалізувалася, але біль в попереку зберігалися. Однак з 9-ї доби захворювання з'явилася друга хвиля лихоманки з підоюм температури до 39,5 °С та інтенсивним болем голови й одноразовою блювотою. Хвора повторно звернулася по медичну допомогу, їй був призначений цефалоспориновий антибіотик III покоління, але ефекту не спостерігалася. При опитуванні в ОКІЛ стало відомо, що хвора за п'ять днів до початку захворювання повернулася із Греції, де протягом місяця знаходилася на відпочинку, проживаючи в сільській місцевості. Відмічає укуси комар. А при поверненні в Україну мало місце переохолодження. З анамнезу життя відомо, що чотири роки тому була оперована з приводу поширеного остеохондрозу хребта. Стан на момент госпіталізації оцінювався

як середньої тяжкості за рахунок явищ ендогенної інтоксикації. Хвора була адекватна, орієнтована, однак млява й адинамічна. Шкірні покриви – бліді, без висипу, пальпувалися безболісні підшелепні та пахові лімфатичні вузли до 1,0 см у діаметрі. Слизива оболонка ротоглотки рожева, без нальотів. Язик вологий, з відбитками зубів, обкладений сірим нальотом. Менінгеальні знаки та вогнища неврологічна симптоматика були відсутні. Відмічалася помірна болючість при пальпації паравентральних зон у поперековому відділі. З боку респіраторної системи: задихи немає, ЧДР 20 за 1 хв., SpO₂ – 98 %, перкуторно – яний легеневий звук, однак аускультативно в легенях жорстке дихання, дещо ослаблене в нижніх відділах, більше зліва, де вислуховувалися поодинокі дрібнопухирчасті хрипи. Тони серця були приглушені, ритмічні. Пульс – 78 ударів за 1 хв., задовільної якості, АД – 110/70 мм рт.ст. Живіт пальпаторно був м'який, помірно болючий в епігастрії, до ходу сечоводів. Симптомів подразнення очеревини не було. Печінка збільшена на 0,5 см. Селезінка нормальних розмірів. Симптом Пастернацького слабозитивний зліва. Дизуричних явищ не було, дурез достатній. Сеча звичайного кольору. Випорожнення затримане дві доби.

Проводилася диференціальна діагностика між інфекцією сечовивідних шляхів і позагшпитальному пневмонією. При лабораторному й інструментальному обстеженні визначалися: помірний нейтрофільний лейкоцитоз (10,8 × 10⁹/л; сегментоядерні нейтрофіли до 79 %); ознаки синдрому інфекційно-токсичної нирки; порушення реполяризації в ділянці верхівки та бокової стінки лівого шлуночка; посилення легенево-судинного рисунку зліва в базальних відділах; поширений спондилоартроз та остеохондроз поперекового відділу хребта. За лабораторними даними були виключені тифо-паратифозні захворювання та малярія. Результати дослідження

© Козько В.М., Бондаренко А.В., Могилець О.І.,
Бондар О.С., 2013
© «Актуальна інфектологія», 2013
© Заславський О.Ю., 2013

крові та сечі на стерильність негативні. Враховуючи епідеміологічний анамнез (перебування в Ірані, де відзначається пийом захворюваності на ЛЗН), тривалу довжильову лихоманку, біль голови, корінцеві болі, астеничний синдром, було проведено дослідження сироватки крові методом ІФА на наявність антитіл до WNV. Виявлено анти-*West Nile encephalitis virus* (WNV) IgM у титрі $> 1 : 1600$, на підставі чого й був встановлений заключний діагноз: ЛЗН (анти-WNV IgM $> 1 : 1600$), грипоподібний варіант із нейротоксикозом середньої тяжкості. Проводилася дезінтоксикаційна, десенсибілізуюча, протизапальна та симптоматична терапія. На фоні проведеного лікування спостерігалася позитивна динаміка клінічних показників, нормалізація температури тіла, регрес більового синдрому. Пацієнтка виписана в задовільному стані з одужанням.

Таким чином, з огляду на відсутність специфічної симптоматики, у даному випадку заключний діагноз вдалося встановити завдяки детальному збору епідеміологічного з анамнезу з подальшим проведенням специфічної діагностики. Знання сучасних даних про ЛЗН є необхідним для інфекціоністів, терапевтів, сімейних лікарів, невропатологів тощо.

ЛЗН — гостре вірусне зооантропонозне природно-осередкове захворювання з трансмісивним механізмом передачі, що характеризується гарячково-інтоксикаційним синдромом, з можливим ураженням головного та спинного мозку, системним ураженням слизових оболонок і лімфаденопатією.

Етіологія. Збудник належить до роду *Flavivirus*, родини *Flaviviridae* та входить до складу антигенного комплексу японського енцефаліту. Розмір вірусу — 20–30 нм, він має сферичну форму та містить однію нуклеокапсидову РНК; капсульний білок, що захищає від фагоцитозу; шпильки, до складу яких входить спліктопротеїн із гемолітичною активністю; розчинний антиген, що має типоспецифічну активність в органах системи моноцитарних фагоцитів. Унаслідок недоконаності механізму передачі спадкової інформації WNV має значну мінливість генетичної структури й широкий антигенний спектр. «Старі» штами WNV, виділені до 1990 року, не викликають тяжких уражень центральної нервової системи (ЦНС), нові — пов'язані з масовими захворюваннями та тяжкими ураженнями ЦНС. Вірус нестійкий при кімнатній температурі, добре зберігається при температурі -70°C , гине при температурі 56°C протягом 30 хв. Інактивується ефіром і дезоксихолатом Na [3, 4].

Епідеміологія. Природний резервуар вірусу — дікі птахи водно-наволоводного комплексу, сезонні міграції яких забезпечують його поширення. Додатковим резервуаром можуть служити синантропні птахи та ссавці (кажани, кішки, собаки, коні, гризуни та ін.), серед яких описано спорадичні захворювання. У копей та кішок захворювання можуть мати летальний наслідок. Людина є тупиковим хазяїном.

Трансмісивний механізм передачі вірусу здійснюється при кровососанні комарами родів *Culex*,

Aedes, *Anopheles* та ін., які стають здатними до інюкації вірусу зі снівою приблизно через 2 тижні після харчування кров'ю зараженої тварини. Передача вірусу при контакті людини з зараженими тваринами або інфікованих і здорових тварин не встановлена, проте повністю не виключається зараження хижаків при поїванні загублених інфікованих птахів. Вірус адаптується до місцевих видів аргасових в іксодових кліщів, що беруть участь у збереженні вірусної популяції в міжепізоотичний період. Доведено передавання ЛЗН при переливанні крові, трансплантації органів, трансплантарно та при годуванні груддю; є випадки лабораторного зараження.

Захворювання зустрічається в країнах Середземномор'я, Африки, Північної і Південної Америки, на Близькому Сході, в Південній і Південно-Східній Азії, у Центральній і Східній Європі. На цей час природні вогнища захворювання є в Росії та Україні [3–7].

Сприятливість людини до WNV висока, однак переважає безсимптомне інфікування й легкі гарячкові форми захворювання, про що свідчить висока частота виявлення антитіл у населення високоендемичних районів [8]. Даних про протективні властивості антитіл немає. У високоендемичних регіонах частіше хворіють діти молодшого віку, у слабо ендемічних — особи, старші за 50 років, причому захворювання перебігає більш тяжко. Можливо, у даному випадку має місце феномен антитілозалежного імунологічного посилення. При первинному зараженні вірусом розвивається доброякісне захворювання. При повторному зараженні іншим серотипом — тяжка нейроінфекція. Проте ця гіпотеза вимагає підтвердження. Були ризики зараження — жителі сільських і приміських районів, працівники тваринницьких господарств та люди, чия діяльність пов'язана з лісом, і туристи. Постінфекційний імунітет напружений і стійкий.

Сезонність у країнах із помірним кліматом обумовлена активністю комарів-переносників: захворювання спостерігається з кінця липня і до початку холодів (жовтень — листопад) [3, 4].

Патогенез. Після інюкації і первинної реплікації WNV розвивається короткотрива та неінтенсивна віремія, що обумовлює виникнення загальнотоксичного синдрому. Надалі має місце гематогенна дисемінація (у тому числі всередині інфікованих лейкоцитів), що призводить до системних уражень лімфоїдної тканини, епітелію судин, кардіоміоцитів, гепатопітв. Відбувається формування периваскулярних лімфоїдних інфільтратів. Ушкодження судин сприяє порушенню проникності їх стінок, розвитку набряку-набухання головного мозку, виникненню локальних і генералізованих проявів тромботичного синдрому. У частини хворих проявляються нейротропні властивості вірусу, що супроводжуються дистрофічними і запальними ураженнями оболонок і речовини головного та спинного мозку. Можлива персистенція вірусу в організмі людини упродовж 1–2 міс.

Патоморфологічна картина. На автопсії виявляють набряк і повнокров'я оболонки мозку, дрібноосередковий периваскулярний крововилив, великі геморагії (до 3–4 см у діаметрі), розширення шлуночків мозку, повнокров'я судинного сплетіння, множинні вогнища розм'якшення в півкулях мозку, дрібноточковий крововилив в дно IV шлуночка, у 30 % померлих — дислокацію стовбура мозку. При мікроскопічному дослідженні визначають васкуліти та периваскуліти оболонки мозку, осередковий енцефаліт із утворенням мононуклеарних інфільтратів. У судинах головного мозку — повнокров'я та стаз, фібриноподібний набряк та некроз судинної стінки. У гангліозних клітинах — виражені дистрофічні зміни (аж до некрозу), периваскулярний і перичелюлярний набряк. Істотні зміни виявляють з боку серця: в'ялість м'яза, набряк стромы, дистрофію міоцитів, ділянки фрагментації м'язових волокон і міоциту. У нирках — дистрофічні зміни. У частині хворих визначають ознаки генералізованого треморгеоморфічного синдрому.

Клінічні прояви. Інкубаційний період у середньому становить 3–8 днів (від 2 днів до 3 тиж.). У більшості (до 80 %) інфікованих осіб розвивається субклінічна форма, що документується при скринінгових сероепідеміологічних дослідженнях визначенням анти-WNV-IgM або зростанням титру IgG в 4 рази і більше [8]. Маніфестні випадки зазвичай перебігають сприятливо у вигляді гострого гарячкового захворювання.

Триподібний (лихоманковий) варіант. Початок гострий, з ознобу і швидкого підвищення температури тіла до 38–40 °С. Іноді гіпертермія передусе короткочасний спромоз у вигляді загальної слабкості, зниження апетиту, головного болю, почуття напруги в м'язах (особливо литкових), пітливості. Навіть у легких випадках спостерігається інтоксикація, що проявляється головним болем із локалізацією в ділянці чола й очних ямок, болем в очних яблуках, помірно вираженими артралгіями й міалгіями (біль у м'язах особливо відчутний у ділянці шиї і попереку), наявністю вегетосудинних реакцій (почуття замрирання серця, млявості, сонливості) і вираженою слабкістю, що зберігається й після нормалізації температури. Тривалість гарячкового періоду становить від 2–3 до 10–12 дб, у середньому 5–7 днів. Температура крива в типових випадках має ремітуючий характер із періодичними ознобами та підвищеною пітливістю. Іноді хворі скаржаться на кашель, почуття садіння в горлі. У більшості хворих визначаються гіперемія та зернистість слизових оболонок м'якого й твердого піднебіння. Відзначається тенденція до артеріальної гіпотензії, приглушеність тонів серця, на верхішці може вислуховуватися грубий систолічний шум, виявляються ЕКГ-ознаки гіпоксії міокарда в ділянці верхішці та перегородки, осередкові зміни, порушення атриовентрикулярної провідності. Патологічні зміни в легенях, як правило, відсутні. Дуже рідко (0,3–0,5 %) може розвиватися пневмонія. Язик зазвичай обкладений густим сірчаво-білим нальо-

том, сухуватий. При пальпації живота часто визначаються розліт болі в м'язах передньої черевної стінки.

Найбільш частими симптомами класичного захворювання, викликаного «старими» штамами, є гіперемія шкіри, склерит, кон'юнктивіт, фарингіт, висип (макулопапульозний, іноді розеолезний або скарлатиноподібний на 2-гу — 4-ту добу), подіадемпатія, гепатолієнальний та ліарейний синдроми. Для захворювання, обумовленого «новими» штамами, ці симптоми не характерні (склерит і кон'юнктивіт відзначаються лише в 13 %, діарея — у 5 %, висип — в одиничних випадках). Картина крові малоспецифічна, частіше наявна тенденція до лейкопенії та лімфоцитозу, однак можлива й лімфоцитопенія [9].

Триподібний варіант із нейротоксикозом, що обумовлений «новими» штамами, характеризується тривалою лихоманкою (понад 8 дб, в окремих випадках — до 4 тижнів) і різким погіршенням стану з 3–5-го дня за рахунок токсичної енцефалопатії. У хворих відзначається інтенсивний біль голови дифузного характеру, що супроводжується нудотою, а в 50 % випадків повторною блювотою, загальною слабкістю, адинамією, тремором м'язів, атаксією, запамороченням, корінцевими болями, гіперестезією шкіри, явищами менингізму (у кожного другого). У 25 % хворих відзначається підвищення АТ. У клінічному аналізі крові — лейкоцитоз, нейтрофілія без зсуву вліво, лімфопенія, збільшення ШОЕ; в аналізі сечі — протеїнурія, циліндрурія, лейкоцитурія. При дослідженні цереброспінальної рідини (ЦСР), окрім підвищення тиску, іншої патології немає. У період реконвалесценції тривало зберігається слабкість, безсоння, пригніченість настрою, послаблення пам'яті [10].

Менінгеальний варіант характеризується зростанням протягом 2–3 днів менінгеальних симптомів. На перше місце виходить загальномозова симптоматика: біль голови, запаморочення, загальномозова симптоматика (горизонтальний нистагм, хоботковий рефлекс, пальмоментальний оптичний Маринеску — Радовича, легка асиметрія очних щілин, анізорефлексія, зниження сухожильних рефлексів, відсутність черв'ячих рефлексів, тремор та дифузне зниження тону м'язів, пірамідні знаки). У частині хворих виявляються симптоми радикулалгії без ознак випадіння. ЦСР прозора або опалесцентна, під час люмбальної пункції витікає під підвищеним тиском. При мікроскопії виявляється лімфоцитарний (70–90 %) плейоцитоз від 15 до 2000 кл/мкл (у середньому 200–300 кл/мкл). Проте в перші 3–5 днів цитоз може мати змішаний або нейтрофілії (до 90 %) характер. Змішаний цитоз зберігається періодом до 2–3 тиж., що, ймовірно, пов'язане з наявністю некрозу значної частини нейронів. Білок у межах 0,45–1,65 г/л. Вміст глюкози може бути дещо підвищеним. Менінгеальний синдром регресує протягом

3–10 днів. Температура нормалізується протягом 12–14 днів, показники ЦСР — 3–4 тижнів. Перебіг хвороби відносно тяжкий, але в більшості випадків доброякісний. Тривало зберігаються ознаки змішаної соматоцеребральної астенії [10–14].

Менінгоцефалітичний варіант характеризується тяжким і злоякісним перебігом. Інтоксикація та гіпертермія виражені з перших днів. Постійні ознаки включають нудоту, повторну блювоту. Рідше спостерігають значно виражені симптоми токсичної енцефалопатії — нерестерний біль голови, запаморочення, психомоторне збудження, неадекватність поведінки, галюцинації, тремор. Тривалість лихоманки варіює від 7–10 днів до декількох тижнів. Менінгеальні симптоми слабо позитивні. З 3–4-го дня переважає енцефалітична симптоматика: порушення свідомості, пам'яті, збудження, маразм. Часто відзначаються судороги, тремор м'язів, парези черепних нервів, ністагм, парези кінцівок, порушення стовбурих функцій. Відомі випадки розвитку тяжкого гепатиту та вираженого геморагічного синдрому. У темній частині крові виявляється тенденція до лейкопенії, відносний лімфоцитоз. У випадках гепатиту відзначаються підвищення активності трансаміназ, порушення коагуляції крові. Печінотоз ЦСР — 10–300 кл/мкл, вміст білка — 0,6–3,0 г/л. Летальність сягає 50–60 %. Смерть настає, як правило, на 7–28-й день хвороби внаслідок порушення мозкового кровообігу та розладу дихання через набряк-набухання речовини мозку з дислокацією стовбурих структур, некрозу нейронів, крововиливів у стовбур мозку [12–16].

Діагностика. Клінічна діагностика спорадичних випадків ЛЗН складає й базується в першу чергу на епідеміологічних даних: сезонність; зв'язок захворювання з укусами комарів, виїздами в ендемічні райони, проживанням поблизу відкритих водоймищ; поодинокі випадки захворювання у вогнищі; відсутність контактнозості.

Для верифікації діагнозу застосовують серологічні реакції: РЗК, РІГА, РИ у динаміці хвороби. Для виключення перекресних реакцій зі спорідненими вірусами комплексу японського енцефаліту проводять виявлення специфічних антитіл класу IgM методом ІФА з паралельним вивченням РІГА. Розроблені тест-системи ІФА для виявлення антигену WNV, специфічних антитіл класу IgG до WNV і визначення індексу відносності антитіл класу IgG. Абсолютним доказом ЛЗН є виділення, як правило, до п'ятого дня від початку захворювання, WNV з крові або ЦСР хворого з наступною індикацією вірусу імунофлюоресцентним методом із застосуванням моноклональних антитіл. Найбільш ефективними методами ранньої діагностики (з першого дня хвороби) є молекулярно-генетичні методи: ППР зі зворотною транскрипцією, ППР зі зворотною транскрипцією в реальному часі, реакція транскрипційно-опосередкованої ампліфікації послідовностей нуклеїнової кислоти — NASBA, метод опосередкованої для транскрипції ампліфіка-

ції — TMA та петляова ізотермічна ампліфікація зі зворотною транскрипцією — RT-LAMP, що дозволяють виявити специфічні фрагменти геному вірусу в крові та ЦСР, а також у секційному матеріалі. Ампліфікація з наступним секвенуванням геному WNV може бути доповнена його детальним філогенетичним аналізом.

Диференціальна діагностика. Трипоподібний варіант диференціюють з іншими арбовірусними інфекціями, малярією, мікоплазмозом, орнітозом, листериозом, лептоспірозом, грипом та іншими ГРВІ; за наявності висипу — з кором; дарає — з ентеровірусною інфекцією; у випадках, що перебігають із лимфаденопатією та гепатолієнальним синдромом — з аденовірусною інфекцією та інфекційним мононуклеозом. Менінгеальний варіант — з ентеровірусними менінгітами, лімфоцитарним хориоменингітом та іншими серозними вірусними менінгітами. Менінгоенцефалітичний — з герпетичним енцефалітом, туберкульозним, токсоплазменним, рикетсіозним, сифілітичним і тійним менінгоенцефалітом [17, 18].

Лікування. Специфічна та етіотропна терапія не розроблені, хворим проводять патогенетичне лікування. У гострому періоді хвороби потрібні ліжковий режим; вітамінізована їжа, що легко засвоюється; загальнозміцнюючі засоби. Госпіталізація проводиться за клінічними показаннями.

При менінгеальному варіанті хвороби проводиться помірна дегідратаційна терапія з використанням салуретиків, дезінтоксикації шляхом інфузії полііонних і колоїдних розчинів, полярризуючої суміші, застосування анальгетиків. У хворих на тяжкий менінгоенцефалітичний варіант поряд із дегідратацією важливою є підтримка нормоволемії, оскільки надлишкова дегідратація призводить до зниження об'єму циркулюючої крові, зменшення мозкового кровотоку, посилення гіпоксії мозку, що є ключовим механізмом розвитку його набряку-набухання. З самого початку лікування потрібне проведення оксигенотерапії шляхом інталації киснево-повітряної суміші. При наростанні ознак набряку мозку хворих переводять на штучну вентиляцію легень ще до виникнення значних дихальних розладів. З метою зниження проникності гематоенцефалічного бар'єра призначають дексаметазон в дозі 0,2–0,5 мг/кг на добу протягом 2–4 дб. Показано також застосування седативних засобів, антиоксидантів, антигіпоксантів, ноотропів, протисудомних засобів, корекції порушень КІС і електролітного балансу. У зв'язку з судинними розладами слід уникати призначення ацетилсаліцилової кислоти.

Тривалість лікування становить в середньому 10 дб, при ускладненні з боку ЦНС — до 30 днів. Виняску здійснюють після нормалізації температури тіла та регресу неврологічної симптоматики. Реконвалесцентам призначають диспансерне спостереження невропатологом до повного відновлення праездатності й регресу неврологічних симптомів.

