

СЛУЖБА
ИЗВЕШТАЈИ

1
2003

УДК: 616.931-036.1:616-022.1:615.371

EBV-ІНФЕКЦІЯ ЯК МОЖЛИВА ПРИЧИНА ЗАТЯЖНОГО ПЕРЕБІГУ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ А

М.Ч. КОРЧИНСЬКИЙ, О.А. ГУДЗЕНКО, І.В. ШЕСТАКОВА
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,
кафедра інфекційних хвороб,
зав. кафедрою — академік АМН України Ж.І. Возіанова

ключові слова:

*EBV-інфекція, діагностика, вірусний
гепатит А*

У більшості випадків сприятливий перебіг вірусного гепатиту А (ВГА) інколи (від 2 до 17% за даними різних авторів) має затяжний характер [5, 6]. Патогенез таких пролонгованих форм ВГА до цього часу залишається нез'ясованим. Деякі дослідження дозволяють припустити наявність тривалої персистенції вірусу гепатиту А (HAV) [3, 9]. Інші вказують на можливість формування аутоімунних реакцій, причина яких невідома [4]. Є дані, що в осіб із генетичною схильністю до аутоімунних захворювань HAV може бути чинником, що запускає аутоімунний гепатит [10]. Вважають, що і вірус Епштейна-Барр (EBV) може мати аналогічну дію [11]. Наразі приділяють багато уваги вивченню гепатитів-мікст, що нерідко виявляють у хворих із затяжним перебігом, загостреннями і рецидивами хвороби [1, 7].

До переліку етіологічних чинників вірусних уражень печінки, крім 9 відомих на сьогодні вірусів гепатитів, відносять також представників герпес-вірусів, значення яких у патогенезі затяжних форм вірусних гепатитів вивчена недостатньо. Дискусійним є характер ураження печінки як цитомегаловірусом, так і EBV, особливо за наявності тільки одного гепатиту без клінічних ознак хвороби з боку інших органів. Для імунокомпетентних дорослих вважають нехарактерним розвиток гострого гепатиту при активації EBV-інфекції, а первинне інфікування, як правило, супроводжується моноклеозоподібним синдромом. При цьому описані лише одиничні випадки ізольованого гострого гепатиту EBV-етіології [8].

Проблемою діагностики EBV-інфекції є, з одного боку — добір хворих, що підлягають ретельному специфічному лабораторному обстеженню, з іншого боку — інтерпретація отриманих результатів. Це обумовлено тим, що EBV-інфекція може перебігати не тільки в гострій формі, але й у хронічній, коли причини реактивації хвороби не завжди відомі [2]. Ілюстрацією труднощів етіологічної верифікації гострого затяжного гепатиту вважаємо наступний випадок із практики.

Хвора Н., 41 року (і.х. № 9107549), поступила в клініку 6.08.02 р. з діагнозом «ВГА» на 8-й день хвороби (5-й день жовтяниці) зі скаргами на слабкість, нудоту, зниження апетиту, зміну кольору сечі, жовтушність шкіри, біль у суглобах. Хвороба розпочалася гостро з підвищення температури до високих цифр із подальшим тривалим субфебрилітетом. Одночасно з'явилися диспепсичні прояви, артралгії, а через 5 днів — жовтяниця.

Епідеміологічних передумов, характерних для гемоконтактних гепатитів, не знайдено. Протягом 5 років до цього захворювання відбувалося щорічне диспансерне обстеження, при цьому не було знайдено лабораторних та УЗД ознак ураження печінки. 3 роки тому при огляді терапевтом відзначене збільшення щитовидної залози, із приводу чого не обстежувалася.

При госпіталізації стан хворої середньої тяжкості. Шкірні покриви і склери іктеричні. З боку органів грудної порожнини патології не виявлено. Язик дещо обкладений білим нальотом, вологий. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка + 2,5 см (права частка), еластична, безболісна. Периферійні лімфовузли не збільшені.

Додаткові дослідження: заг. ан. крові 6.08.02 — Нb-128 г/л, E- $3,4 \times 10^{12}$ /л, КП-0,98, Л — $4,0 \times 10^9$ /л, п-2, с-41, е-4, б-1, л-47, м-4, пл.кл. — 1%, ШОЕ — 11 мм/год. Біох. ан. крові 6.08.02 — заг.білірубін — 96, 6 мкмоль/л (прямий — 63,8, непрямий — 32,8), тимолова проба — 11 од., АлАТ — 1064, АсАТ — 743 од./л. Заг.ан.сечі 7.08.02 — без особливостей, діастаза — 58 мг/год • мл.

УЗД органів черевної порожнини: підшлункова залоза не збільшена, дещо підвищеної ехогенності, однорідна, безболісна. Печінка помірно збільшена (передньо-задній розмір правої частки — 14,5 см), звичайної ехогенності, однорідна. Печінкові вени дещо звужені. Внутрішньопечінкові жовчні протоки, холедох не розширені. Ворітна вена 1,4 см. Селезінка не збільшена (11,6x4,4 см, S_{max} — 58 см²), звичайної ехогенності, однорідна.

Короткий переджовтяничний період за псевдогрипозним варіантом, поліпшення стану в перші дні жовтяниці, збільшення печінки, високі показники тимолової проби, активності АлАТ і АсАТ, отримані результати серологічного дослідження крові в ІФА (позитивні анти-HAV IgM; при цьому дослідження проведено двічі — 7 і 27.08.02 з використанням різних тест-систем для виключення псевдопозитивних результатів) дозволили встановити остаточний діагноз жовтяничної форми ВГА.

Хвороба перебігала в середньотяжкій формі, ускладнилась реактивним панкреатитом, з приводу чого хвора отримала лікування ентеросгелем та Σ -амінокапроною кислотою.

На 3-му тижні хвороби остаточно зникли симптоми інтоксикації і диспепсичні прояви, зменшилися розміри печінки (до + 1,5 права частка). Однак, 3.09.02 за відсутності будь-яких скарг знову з'явився субфебрилітет і було зафіксовано підвищення активності АлАТ до 510, АсАТ до 360 од./л, при зниженні загального білірубіну до 76,24 мкмоль/л. Проте 4.09.02 хвора була виписана з відділення за власною вимогою.

Самопочуття залишалось задовільним до 19.09.02, коли хвора знову відчула зниження апетиту, загальну слабкість, головний біль, підвищення температури тіла до 37,3°C, у зв'язку з чим 24.09.02 була знову госпіталізована в клініку (і.х. № 9107704). Під час огляду стан середньої тяжкості. Склери субіктеричні. Виявлено збільшені до 1 см поодинокі шийні і пахвові лімфовузли (еластичні, безболісні, рухливі). Печінка еластичної консистенції, права частка знову збільшилася (+ 2,5 см). З'явилося незначне збільшення селезінки.

У лабораторних дослідженнях привертали увагу: відсутність лейкопенії (Л — $6,0 \times 10^9$ /л), підвищення ШОЕ до 22 мм/год при відсутності змін у формулі крові. 24.09.02 — заг.білірубін — 29,0 мкмоль/л (прямий — 12,4, непрямий — 16,6), тимолова проба — 18,3 од., АлАТ — 710, АсАТ — 360 од./л. Надалі відзначено стійке помірне підвищення АлАТ і АсАТ, тимолової проби, незначне прискорення ШОЕ. Циркулівні імунні комплекси (середні) — ЦІК — 30.09.02 — 400 од.; γ -глобуліни крові — 26,5%.

При УЗД органів черевної порожнини 25.09.02 порівняно з попереднім дослідженням виявлено збільшення розмірів печінки (передньо-задній розмір правої частки — 14,5 см), звуження печінкових вен, деяке збільшення селезінки (13x6,5 см, S_{max} = 85 см²). У зв'язку з підозрою на вірусний гепатит-мікст були проведені дослідження для виключення суперінфекції HCV, HBV, HDV, HGV. HBsAg, анти-

HBs IgM, анти- HDV, анти- HCV (методом ІФА) і фрагменти ДНК/РНК HBV, HCV, HGV (методом ПЛР) – не виявлені.

Підвищення γ -глобулінів та ЦІК дозволило констатувати наявність автоімунного компоненту і припустити можливість загострення латентного автоімунного захворювання з ураженням печінки. Це змусило провести додаткове обстеження: у крові від 07.10.02 антистрептолізин-О – 125 од., СРБ – слабопозитивний, ревматоїдний чинник 1:160 (позитивний); від 15.10.02 LE-клітини – не виявлені; від 17.10.02 антиядерні антитіла (ANA), антитіла до тироглобуліну (ATTG), мітохондрій печінки і нирок (AMA), розчинного печінкового антигену (SLA) – не виявлені. В імунограмі від 23.10.02 виявлено помірне зниження числа Т-супресорів цитотоксичних Т-лімфоцитів і В-лімфоцитів, помірне підвищення співвідношення CD₄/CD₈: Л – $5,5 \times 10^9$ /л, лімфоцити – 38, Т-лімфо (CD₃) – 73, В-лімфо (CD₁₉) – 5, НК (CD_{16/56}) – 16, хелп./інд. (CD₄) – 49, супр./цит. (CD₈) – 22, Н/S співвідношення 2,2%, IgG – 11,6, IgA – 2, IgM – 1,4 г/л.

Зростання в динаміці γ -глобулінів крові до 32,6% та середньомолекулярних ЦІК до 620 оп.од. (від 7.10.02) за відсутністю автоімунних маркерів і зниження кількості Т-супресорів дозволило говорити лише про автоімунний компонент ураження печінки, причина якого залишалася невідомою. Поліпшення наведених показників після лікування (ентеросгель, Σ -амінокапронова кислота, белосорб, кверцетин, нормазе, 4 сеанси плазмаферезу з об'ємом ексфузії 800 мл плазми з інтервалами 1-2 дні) супроводжувалося лише незначним зниженням активності АЛАТ, зберігався гепатолієнальний синдром. У зв'язку з цим хворій було призначене додаткове обстеження для виключення дифузної первинної гепатокарциноми та первинного біліарного цирозу печінки.

У крові від 20.10.02 α -фетопротеїн не виявлено.

При статичній сцинтиграфії з Tc⁹⁹ від 23.10.02 – печінка незначно збільшена, переважно за рахунок лівої частки, деформована, контур переривчастий. Накопичення радіофармпрепарату (РФП) активне в ділянці проекції 5-6 сегментів, в інших ділянках значно знижене. Розподіл РФП має значний дифузно-нерівномірний характер. Ділянка максимального накопичення препарату зміщена з центру правої частки (у нормі) в селезінку. Селезінка збільшена, інтенсивно включає колоїд. Перерозподіл печінка/селезінка порушений.

При МРТ органів черевної порожнини від 3.11.02 виявлені збільшення печінки (14x17x20 см) і селезінки (9,5x4,5x11 см), ознаки набряку і запальних змін підшлункової залози.

УЗД щитоподібної залози від 7.10.02: явища, притаманні тироїдиту, але рівень Т₃ у крові (2,45 п/У/л) не перевищував норму від 7.10.02.

ЕКГ-динаміка дозволила виключити наявність міокардиту. (Консультація кардіолога 21.10.02 – НЦД за кардіальним типом. Міокардіодистрофія. Синусова тахікардія. СН I ст.).

Ендокринолог при огляді 21.10.02 діагностував хронічний тироїдит із еутирозом.

Одночасно з'ясовувалися й інші, у тому числі й інфекційні причини ураження печінки. Повторне обстеження методами ІФА і ПЛР на маркери HCV, HBV, HDV, HGV, CMV, HSV_{1/2} дало негативні результати, тоді як від 1.11.02 у лейкоконцентраті плазми крові були виявлені фрагменти DNA EBV із дуже високим (понад 2,0 млн.копій у 1 мл) рівнем вірусемії. Результат дослідження був отриманий уже після виписки хворої з відділення (відбулася за її вимогою 8.11.02). На час виписки стан хворої покращився: зникли загальна слабкість, диспепсичні прояви, знизилася показники печінкових проб: 7.11.02 – заг.білірубін – 12,6 мкмоль/л (непрямий – 12,6), АЛАТ – 225, АсАТ – 179 од./л. Подальше амбулаторне спостереження виявило: від 21.11.02 – анти-EBV VCA IgM – 40 оп.од., IgG – не виявлені; від 23.12.02 – анти-EBV VCA IgM – 112 оп.од., анти-EBNA IgG – 9 оп.од. Вірусемія значно знизилася: від 5.12.02 – до 100 тис., від 23.01.03 – до 1 тис. копій DNA у 1 мл плазми крові.

Зважаючи на таку динаміку маркерів EBV-інфекції, ретроспективно був зроблений висновок про перенесену хворою гостру EBV-інфекцію з клінічними проявами у вигляді лімфаденопатії, субфебрилітету і гепатиту, що до цього розцінювалося як автоімунне ураження печінки. Наступне (через 2 місяці після виписування хворої із стаціонару) імунологічне обстеження показало повну нормалізацію раніше підвищених показників γ -глобулінів, ЦІК, Т-супресорів у сироватці крові. Одночасно, на тлі значного зменшення вмісту DNA EBV спостерігалися нормалізація показників АлАТ, АсАТ, ГГТП, ШОЕ, відновлення до норми розмірів печінки і селезінки, акустичних властивостей паренхіми та стану їх судин при УЗД.

Таким чином, у даному клінічному випадку, на наш погляд, досить вірогідно доведено нашарування гострої EBV-інфекції на ВГА в періоді реконвалесценції, що обумовило пролонгований перебіг гепатиту з автоімунним компонентом захворювання. Вважаємо, що поліпрагмазія в таких ситуаціях особливо небажана, тому що підвищує ризик формування автоімунного гепатиту. Наведене спостереження дозволяє рекомендувати обстеження на EBV-інфекцію хворим із ациклічним перебігом ВГА за наявності у них субфебрилітету, мікролімфаденопатії навіть за відсутністю характерних гематологічних змін.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби. — К., Здоров'я, 2001. — Т.1. — 854 с.
2. Казмірчук В.Е., Мірошникова М.І. Лікування ускладнених форм Епштейн-Барр вірусної інфекції // Сучасні інфекції. — 2002. — № 4. — С. 12-19.
3. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: Практическое руководство: Перев. с нем. / Под ред. А.А. Шептулина. — М.:ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. — 432 с.
4. Пак С.Г., Волчакова Е.В., Умбетова К.Г. Клинико-патогенетические особенности течения вирусного гепатита А // Тер. арх. — 1999. — Т.71, № 11. — С. 8-10.
5. Постовит В.А., Сухарева Т.А. Затяжные формы вирусного гепатита А // Клиническая медицина. — 1996. — Т. 74, №5. — С. 15-16.
6. Постовит В.А., Иванов К.Н., Корягин В.Н. и соавт. Клиника и исходы вирусного гепатита А // Клиническая медицина. — 1995. — Т. 73, №2. — С. 41-43.
7. Шляхтенко Л.И., Мукомолов С.Л., Леванова И.А. и соавт. Вирусные гепатиты сочетанной этиологии и новые задачи по контролю за этими инфекциями // Рос. ж. гастроэнтер., гепатол., колопроктол. — 2000. — Т. X, № 3. — С.
8. Jefferi I. Cohen. Epstein-Barr virus infection // N Engl J Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 481-492.
9. Serbini Hend M.E.L., Kamel Moamena A., Nainan Omana V. et al. Persistent hepatitis A viremia among children following acute disease. Clin. Infec. Diseases. — 1999. — V. 29, № 4. — P. 1085.
10. Vento S., Garofano T., Di Perri G. et al. Identification of hepatitis A virus as trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals // Lancet. — 1991. — 337. — P. 1183-1186.
11. Vento S., Guella L., Mirandola F. et al. Epstein-Barr virus as a trigger for autoimmune hepatitis in susceptible individuals // Lancet. — 1995. — 346. — P. 608-609.

УДК: 616.931-036.1:616-022.1:615.371
 Н.Ч. Корчинский, О.А. Гудзенко, И.В. Шестакова
**EBV-инфекция как возможная причина
 затяжного течения ВГА**

В статье описан случай ВГА, причиной затяжного течения которого была суперинфекция EBV. Диагноз верифицирован методами ИФА и ПЦР. Приведен анализ особенностей клинического течения, биохимических и иммунологических показателей. Наблюдение позволяет рекомендовать обследование на EBV-инфекцию больным с ациклическим течением ВГА при выявлении у них субфебрилитета, микролимфаденопатии даже при отсутствии характерных гематологических изменений.

UDC: 616.931-036.1:616-022.1:615.371
 M.Ch. Korchinsky, O.A. Gudzenko, I.V. Shestakova
**EBV-infection as a possibility cause of Virus
 Hepatitis A with prolonged course**

The case of Virus Hepatitis A (VHA) with prolonged course resulted from Epstein-Barr virus (EBV) superinfection is described. The diagnosis was verified using methods ELISA and PCR. Features of the case's clinical course, biochemical and immunological indicies are presented. The case peculiarities allow to recommend the EBV investigation for patients with VHA acyclic course in a case of the low level fever and lymphadenopathy even if the haematological changes are absent.