

УДК 616.36-036-053.2:612.015:616.98

О.В. Виговська, В.О. Шадрін, С.О. Крамарьов

Клініко-біохімічні особливості ураження печінки у дітей з Епштейна–Барр вірусною інфекцією

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Мета: вивчити частоту та клініко-біохімічні особливості ураження печінки при Епштейна–Барр вірусній інфекції (ЕБВІ) у дітей.

Пацієнти і методи. Проведено клініко-біохімічного обстеження 303 дітей віком від 4 міс. до 18 років з ЕБВІ. Серед них 243 хворих із інфекційним мононуклеозом ЕБВ етіології та 60 хворих із хронічною формою ЕБВІ.

Результати. Встановлено, що ІМ ЕБВ-етіології перебігає із залученням у патологічний процес гепатобіліарної системи, що супроводжується збільшенням печінки і змінами її функціональної активності. Наявність гепатоцелюлярного ураження підтверджується не лише підвищенням активності печінкових трансаміназ, але й змінами органоспецифічних ферментів — ЛДГ та ГАММА-GT. У 77,1% дітей в гострому періоді ІМ відмічено наявність синдрому холестазу.

Висновки. Високоінформативним у виявленні функціональних порушень з боку гепатобіліарної системи та селезінки в гострому періоді ІМ, поряд із дослідженням специфічних показників, є УЗД органів черевної порожнини.

Ключові слова: Епштейна–Барр вірусна інфекція (ЕБВІ), клініко-анамнестичний аналіз, гепатобіліарна система.

Вступ

Епштейна–Барр вірусна інфекція (ЕБВІ) належить до найбільш поширених інфекційних захворювань людини. Антитіла до вірусу Епштейна–Барр (ЕБВ) виявляють у 60% дітей перших двох років життя і у 80–100% дорослих. Зараз в усьому світі відзначається збільшення кількості хворих на ЕБВІ, що пов'язано не лише з поліпшенням якості діагностики, але й зі зростанням їх числа. Захворюваність на гостру форму ЕБВІ в різних країнах коливається від 4 до 45 на 100 тис. населення. Широкому епідемічному розповсюдженню ЕБВІ сприяють велика кількість хворих та вірусоносіїв, а також різноманіття шляхів передачі вірусу — повітряно-краплинний, контактно-побутовий, статевий, парентеральний [1].

Найчастішим проявом ЕБВІ є інфекційний мононуклеоз (ІМ). При ІМ у патологічний процес майже одночасно залучаються всі органи, які містять лімфоїдно-ретикулярну тканину. Особливо характерним є системне ураження лімфатичних вузлів, печінки та селезінки. У паренхімі печінки за ходом портальних трактів спостерігається рясна лімфоїдноклітинна інфільтрація, гіперплазія ретикулоендотеліальної стромы без порушення часточкової будови печінки. Проте можуть бути значні порушення функціональних печінкових проб. У хворих із жовтяницею характерним є виникнення жовчних тромбів, накопичення жовчного пігменту, іноді дистрофія гепатоцитів і розсіяний некроз груп гепатоцитів. Деякі автори вказують на можливий розвиток цирозу печінки. Однак, на думку більшості дослідників, розростання сполучної тканини та циротичні зміни в печінці не притаманні ІМ. Можливо, зміни в паренхімі печінки виникають вторинно під впливом лімфоїдної інфільтрації синусоїдів. Дослідження, які проведені в періоді реконвалесценції, вказують на повне поновлення морфологічної структури печінки. Питання діагностики та лікування ЕБВІ сьогодні залишаються предметом дискусії, вкрай актуальною проблемою є підвищення їх ефективності. Рекомендовані схеми моно- або комбінованої терапії противірусними препаратами недостатньо ефективні та мають значні вікові обмеження. Доведений антифібротичний ефект деяких гепатопротекторів, зокрема урсодезоксихолевої кислоти, вивчений переважно при гепатитах В та С у дорослих хворих. Тому актуальною є розробка способу ранньої діагностики уражень печінки у дітей з ЕБВІ та створення алгоритму обстеження з метою виявлення груп ризику щодо

розвитку захворювань печінки, системи профілактичних заходів, а також розроблення та апробація методів диференційованої терапії [2,3,4].

Мета: вивчити частоту та клініко-біохімічні особливості ураження печінки при ЕБВІ у дітей

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проводилися у Київській міській дитячій клінічній інфекційній лікарні, де впродовж 2011–2012 рр. було обстежено 303 дитини віком від 4 місяців до 18 років з Епштейна–Барр вірусною інфекцією. Серед них 243 хворих з ІМ ЕБВ-етіології та 60 хворих із хронічною формою інфекції.

Усім дітям проведені біохімічні дослідження, що включали показники функціонального стану клітин печінки — концентрація білірубину та його фракцій у сироватці за методом L. Jendrasick, P. Yrof, основні печінково-клітинні ферменти — аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), лужна фосфатаза (ЛФ, АЛП DGKC), лактатдегідрогеназа (ЛДГ DGKC), гамма-глутамілтрансфераза (ГАММА-GT). Для цього використовували набір реагентів Audit Diagnostics виробництва Business&Technology Park, Carrigtwohill, Co.Cork (Ірландія). Для визначення печінково-клітинних ферментів (АЛТ, АСТ, ЛФ, ЛДГ, ГАММА-GT) використовували біохімічний автоматичний аналізатор Scree Master виробництва Hospitex Diagnostics (Італія). Також визначали коефіцієнт де Річіка (АСТ/АЛТ), тимолову пробу.

При важкому ступені захворювання визначали показники функціонального стану клітин міокарда, нирок (загальний білок та білкові фракції, коагулограма, сечовина, креатинін, діастаза), показники коагулограми (протромбіновий індекс (ПТИ), фібриноген) методом ферментного аналізу на біохімічному аналізаторі Express-550 (Ciba-Corning, Велика Британія).

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводились за допомогою апаратів ALOKA SSD630 та Voluson 730 Expert (GE). Використовувались конвексний та лінійний датчики частотою 3–7 МГц. Обстеження проводилось при госпіталізації до стаціонару.

Специфічну діагностику проводили за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) на імуноферментному аналізаторі HUMAREADER (HUMAN) за допомогою тест-систем Vector-Best, EQUIPAR Diagnostici, UBI AGIWELTM, Monoliza, BioRad та методу полімеразної

ланцюгової реакції (ПЛР), ДНК EBV в клітинах плазми крові та в слині досліджували за допомогою тест-систем Apply Biosystems виробництва Росії на ампліфікаторах Perkin – Elmer (США).

У хворих на ІМ ЕБВ-етіології проводились дослідження для визначення antiEBV VCA IgM, antiEBV EA IgG, antiEBV VCA IgG, antiEBNA IgG з кількісним визначенням їх вмісту в умовних одиницях оптичної щільності. За наявності жовтяничних форм ІМ додатково визначались маркери гострих вірусних гепатитів (ВГ) – antiHAV IgM, antiHBcor IgM, HBsAg та antiHCV.

Діагноз EBV ІМ встановлювався за наявності antiEBV VCA IgM, antiEBV EA IgG при негативних antiEBNA IgG. Крім того, в крові та слині у обстежених пацієнтів була наявна ДНК EBV.

Результати дослідження та їх обговорення

Обстежено 243 хворих з ІМ ЕБВ-етіології віком від 4 місяців до 18 років. Серед обстежених хлопчиків було 59,26% (144 хворих), дівчаток – 40,74% (99 хворих), відмінностей за статтю не відмічалось. Із загальної кількості хворих на ІМ дітей першого року життя було 5,4% (13 дітей), від 1 року до 3-х років – 27,2% (66 пацієнтів), старше 3-х років до 6 років – 30,5% (74 хворих), старше 6 років – 11 років – 19,3% (47 дітей), старше 11 років – 15 років – 15,6% (38 досліджених), старше 15 років – до 18 років – 2% (5 пацієнтів). Дітей з ІМ легкого ступеня було 27,2% (66 пацієнтів), середньої тяжкості – 43,2% (105 хворих), тяжким – 29,6% (72 дітей).

Аналіз скарг і даних об'єктивного обстеження показав, що у всіх дітей захворювання розпочиналося гостро, із загальноінфекційного синдрому, який проявлявся у вигляді загальної слабкості, млявості, нездужання (100,0%); зниження апетиту (75,0%), головного болю (83,3%), нудоти (50,0%).

Порушення з боку центральної нервової системи (ЦНС) спостерігалися також у всіх дітей, вони проявлялися емоційною лабільністю, плаксивістю, підвищеною збудливістю, негативною реакцією на огляд, млявістю та порушенням сну (66,7%).

Зміни з боку шкіри у вигляді блідості, «синців» під очима, акроціанозу реєструвалися у всіх обстежених дітей. Екзантема зустрічалася у 65 хворих, переважно у дітей, що приймали в домашніх умовах ампіцилін або його похідні. У 7 дітей виникнення екзантеми не було пов'язаним із прийомом антибактеріальних препаратів та інших лікарських засобів. У більшості хворих висип з'являвся на 5–8 день від початку лікування і зберігався впродовж 10–14 днів. Переважав кореподібний рясний висип (50,8%), середніх або/та великих розмірів, розташований по всій поверхні тіла, у більшості пацієнтів висип мав зливний характер. У 26,1% характер висипу був геморагічний. У 23,1% зустрічався скарлатиноподібний висип.

Лихоманка визначалася у всіх дітей. Підвищення температури тіла до 38°C реєстрували у 37,0%, 38,1–39°C – у 35,2%, 39–41°C – у 27,8% пацієнтів.

Ураження лімфоїдної тканини виявлено у всіх хворих. Системний характер лімфаденопатія мала у 76,7% дітей. Переважно відмічалось збільшення підщелепних (73,3%), передньошийних та задньошийних (83,3%) та пахових груп (50,0%) лімфатичних вузлів. Також були збільшені інші групи лімфовузлів – підпахвинні (50,0%), потиличні (48%), надключичні та підключичні (41,7%).

У всіх хворих спостерігалось ураження ротоглотки у вигляді закладеності носа (86,8% дітей), набряку обличчя та повік (52,8%), утруднення носового дихання

(75,5%), виділень з носа (47,2%), «хрипіння» під час сну (50,0).

У всіх дітей мав місце гострий тонзиліт, який проявлявся дискомфортом, болем у горлі при ковтанні, гіперемією слизової оболонки ротоглотки, зернистістю м'якого піднебіння, дужок, бугристістю задньої стінки глотки. На момент госпіталізації нашарування на мигдаликах спостерігалися у 81,7% хворих. Із них у 65,3% вони були гнійними, у 34,7% – плівчастими, у 25% – «сирнистими». У 5,4% хворих нашарувань на мигдаликах не було, у них відмічалась лише гіперемія і набряк слизової оболонки ротоглотки.

Гепатомегалія клінічно в гострому періоді ІМ відмічена у 86% хворих. Було встановлено, що край печінки у 72,1% виступав із-під реберної дуги на 1–2 см, у 25,6% – на 3–4 см, у 2,3% – на 4–6 см від верхньої межі показників здорових осіб. Середній показник тривалості гепатомегалії становив 10,21±6,0 дня, розкид показників коливався від 3 до 36 днів.

Основними проявами залучення в патологічний процес печінки, окрім гепатомегалії, були: біль у животі (22%), зниження або відсутність апетиту (75%), біль у правому підребер'ї (28%), нудота (50%), жовтяниця (3,4%).

Спленомегалія клінічно відмічалася у 50% хворих. При цьому край селезінки виступав із-під реберної дуги на 1–2 см у 80,4% випадків, на 3–4 см – у 19,6% випадків.

Гематологічні порушення спостерігалися у всіх обстежених дітей. У крові 73,3% хворих відзначався помірний лейкоцитоз (14,4±3,5·10⁹/л), лімфоцитоз – у 88,3%, моноцитоз – у 83,3%. У 61,7% хворих виявлені атипові мононуклеари (віроцити), їх кількість у периферичній крові коливалася від 10 до 55%, ШЗЕ була прискореною у 70,0% (25±5,2 мм/год).

У більшості пацієнтів (81,7%) у мазках із ротоглотки і носа та змивах із носогорла на вірусний антиген виділена патогенна мікрофлора: у 32,7% – золотистий стафілокок; 26,5% – гемолітичний стрептокок; 18,4% – гриби роду Candida; у 10,2% хворих виявлені антигени вірусів парагрипу, у 12,2% – аденовірусів.

Лабораторно діагноз гепатиту підтверджували підвищенням рівня печінково-клітинних ферментів, зміною коефіцієнта де Рітиса, тимолової проби, зниженням рівня загального білка.

У дітей контрольної групи активність АЛТ була низькою і коливалась в межах 10–40 Од. Підвищення рівня активності АЛТ відмічалось при госпіталізації до стаціонару у 95 (41,7%) із 228 обстежених дітей. У 133 (58,3%) хворих активність АЛТ відповідала референтним значенням. Серед дітей із підвищенням АЛТ у 51 (53,7%) хворого рівень АЛТ підвищувався у 2 рази, у 17 (17,9%) – у 3 рази, у 10 (10,5%) – в 4–5 разів, у 10 (10,5%) – у 6–7 разів, у 7 (7,4%) – у понад 7 разів. У динаміці захворювання, при дослідженні рівня активності АЛТ з 2 по 7 день підвищення рівня АЛТ відмічено у 73 (76,8%) дітей, середній показник склав 74,72±6,2 Од/л. У цей термін обстеження у 55 (57,9%) дітей мало місце зниження рівня активності АЛТ, у 28 (29,5%) рівень АЛТ підвищився порівняно із значенням, отриманим при госпіталізації. У 1 (1,1%) хворого рівень АЛТ залишився без змін, у 15 (15,8%) рівень АЛТ досягнув референтних значень. Підвищення рівня АЛТ у два рази з 2–7 дня бстеження реєстрували у 40 (42,8%) дітей, у 3 рази – у 13 (13,6%), у 4–5 разів – у 11 (11,6%), у 6–7 разів – у 5 (5,3%), у понад 7 разів – у 4 (4,2%). При дослідженні рівня АЛТ в термін з 8–14 дні середній показник залишався підвищеним у 38 (40%) дітей і склав 66,8±7,38 Од. Серед

53 (55,7%) обстежених осіб рівень АЛТ залишався в межах референтних значень у 19 (20%) осіб, нормалізувався — у 15 (15,7%), залишався підвищеним — у 15 (15,7%) та у 4 (4,2%) рівень АЛТ у динаміці обстеження підвищився. При обстеженні через місяць рівень АЛТ досягнув референтних значень у всіх дітей.

Вміст загального білірубину при госпіталізації до стаціонару визначали у 89 дітей з підвищенням АЛТ. У 94,4% (83 хворих із 89 дітей) хворих даний показник не перевищував референтні значення, середній показник складав $16,75 \pm 0,81$ мкмоль/л. Підвищення рівня загального білірубину відмічено у 5,6% (5 хворих) пацієнтів, середній показник у цих дітей дорівнював $34,84 \pm 8,06$ мкмоль/л. Серед цих хворих підвищення рівня загального білірубину удвічі відмічено у 60% (3 хворих), у понад двічі (3–4 рази) — у 40% (2 хворих).

Вміст загального білка в гострому періоді захворювання серед обстежених хворих з гепатитом в 40% випадків був нижче 65 г/л. Рівень альбуміну нижче 36 г/л зафіксовано у 20% хворих.

Протромбіновий індекс в середньому складав $61,83 \pm 4,87\%$, у 60% серед обстежених хворих з гепатитом він був нижче мінімального референтного значення показника.

Збільшення АСТ відмічалось у 40 (42,1%) дітей, при цьому збільшення показника в 2 рази зареєстровано у 47,5%, в 3 рази — у 30%, в 4 рази та вище — у 22,5% обстежених

Аналіз отриманих даних показав значний діапазон коливання коефіцієнта де Рітса від 0,2 до 7,8. Із обстежених дітей в 31,2% мав місце «печінковий» цитоліз, у 25% «серцевий цитоліз».

Підвищення ізоензиму ЛДГ у гострому періоді ІМ виявлено у 32,6% (31 дитина) випадків. Рівень ЛДГ у 15,7% (15 дітей) був підвищеним у 2 рази, у 14,7% (14 дітей) — у 3 рази і в 2,1% (2 дітей) — у 4 рази і вище.

Підвищення показника гамма-глутамілтрансферази (ГАММА-GT) визначалося в 25,2% (24 дитини). При цьому підвищення показника в 2 рази зареєстровано у 16,8% (16), в 3 рази — у 5,3% (5), 4 рази і вище — у 3,15% (3) хворих.

Отримані дані показують, що підвищення АЛТ виявлялося рідше порівняно з більш органоспецифічними ферментами, такими як ЛДГ та ГАММА-GT, що, можливо, пов'язано із клінічним, імунологічним і гуморально-клітинним поліморфізмом ІМ ЕБВ етіології при визначенні різноманітних печінково-клітинних ферментів.

Підвищення активності ЛФ у дітей в гострому періоді ІМ спостерігалось у 38,9% (37 дітей) випадків. Середній рівень ЛФ серед пацієнтів із підвищенням активності фермента складав $445,1 \pm 29,95$, тоді як в цілому середнє

значення становило $381,3 \pm 30,13$. Підвищення показника ЛФ у 2 рази відмічено у 30,5% (29), у 3 рази — у 6,3% (6), у 4 рази і вище — у 2,1% (2) дітей.

Збільшення печінки в гострому періоді ІМ за даними УЗД виявлено у 81,3% дітей. Збільшення печінки у 28,9% по краніокаудальному розміру правої і лівої долі становило від 0,5 до 1 см від верхньої межі показників здорових осіб; у 44,2% — від 1,1 см до 2 см і в 26,9% — від 2,1 до 3 см від верхньої межі показників здорових осіб. Контур печінки у всіх обстежених пацієнтів був рівний, ослаблення ультразвуку не спостерігалось, паренхіма печінки чітко простежувалась до заднього контуру. Серед ехографічних ознак залучення в патологічний процес печінки реєстрували: зміну ехогенності у 32,8, у всіх у вигляді підвищення ехогенності. Серед обстежених дітей зниження ехогенності не виявлено. Зміни ехоструктури паренхіми печінки у вигляді її дифузної неоднорідності за рахунок дрібних і середніх гіпер- та гіпоехогенних включень виявлені лише у 5,8%. За даними УЗД лімфатичні вузли у ділянці ворот печінки виявлені у 53,8% обстежених. Відсутність УЗД ознак ураження печінки зареєстровано у 18,8% обстежених дітей.

У 23,4% обстежених дітей виявлено аномалію жовчного міхура, у 73,4% виявлено анехогенний вміст у жовчному міхурі. Змін розмірів, ехогенності та ехоструктури не виявлено. Селезінка була збільшена у 73,4% пацієнтів. Збільшення селезінки становило у 15,6% хворих 0,5–1 см, у 17,2% — 1,1–2 см, у 28,1% — 2,1–3 см, у 9,3% — 3,1–4 см та у 3,1% — 4,1–5 см від верхньої межі показників здорових осіб. За даними УЗД підвищення ехогенності селезінки виявлено у 21,9%, наявність лімфатичних вузлів у ділянці селезінки — у 4,7%. Відсутність УЗД-ознак ураження селезінки зареєстровано у 26,6% обстежених дітей.

Висновки

Інфекційний мононуклеоз ЕБВ-етіології перебігає із залученням у патологічний процес гепатобіліарної системи, що супроводжується збільшенням печінки і змінами її функціональної активності: ЛДГ — 32,6% та ГАММА-GT — 25,2%. У 77,1% дітей в гострому періоді ІМ спостерігається синдром холестазу. За даними УЗД збільшення печінки виявлено у 81,3% випадків, підвищення ехогенності — у 32,8%, порушення ехоструктури — у 5,8% обстежених, наявність лімфатичних вузлів у воротах печінки — у 53,8% дітей. Збільшення селезінки відмічено в 73,4% випадків, підвищення ехогенності — у 37,8%, виявлення лімфатичних вузлів у селезінці — у 8,1%. За даними клініки збільшення селезінки виявлено лише у 50% обстежених, а за даними УЗД — у 73,4% осіб. Дані УЗД органів черевної порожнини допомагають виявляти функціональні порушення з боку гепатобіліарної системи та селезінки в гострому періоді ІМ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Крамарев С. О. Проблемні питання інфекційних хвороб в Україні / С. О. Крамарев // Здоров'я України. — 2007. — № 2/1. — С. 7–8.
2. Кудин А. П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна—Барра инфекция. Часть 2. Острая ВЭБ-инфекция: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение / А. П. Кудин // Мед. нов. (арх.). — 2006. — Т. 1, № 8.
3. Хроническая Эпштейна—Барр вирусная инфекция у детей / Э. Н. Симованьян, Л. П. Сизякина, А. М. Сарычев, В. Б. Денисенко // Доктор. Ру. — 2006. — № 2.
4. Li Z. Y., Lou J. G., Chen J. // Zhonghua Er Ke Za Zhi. — 2004. — Vol. 42, № 1. — P. 20–22.

Клинико-биохимические особенности поражения печени у детей с Эпштейн—Барр вирусной инфекцией

О.В. Виговская, В.О. Шадрин, С.А. Крамарев

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Цель: изучить частоту и клинико-биохимические особенности поражения печени при Эпштейн—Барр вирусной инфекции (ЭБВИ) у детей.

Пациенты и методы. Проведено клинико-биохимическое обследование 303 детей в возрасте от 4 мес. до 18 лет с ЭБВИ, из них 243 больных инфекционным мононуклеозом ЭБВ-этиологии и 60 больных с хронической формой ЭБВИ.

Результаты. Установлено, что ИМ ЭБВ-этиологии протекает с привлечением в патологический процесс гепатобилиарной системы, сопровождается увеличением печени и изменениями ее функциональной активности. Наличие гепатоцеллюлярного поражения подтверждается не только повышением активности печеночных трансаминаз, но и изменениями органоспецифических ферментов — ЛДГ и ГАММА-ГТ. У 77,1% детей в остром периоде ИМ отмечено наличие синдрома холестаза.

Выводы. Высокоинформативным в выявлении функциональных нарушений со стороны гепатобилиарной системы и селезенки в остром периоде ИМ, рядом с исследованием специфических показателей, является УЗИ органов брюшной полости.

Ключевые слова: Эпштейн—Барр вирусная инфекция (ЭБВИ), клинико-анамнестический анализ, гепатобилиарная система.

Clinical and biochemical features of the liver disease among children with Epstein-Barr virus infection.

O.V. Vygovskaya, V.O. Shadrin, S.A. Kramarev

National medical university of A.A. Bogomolets, Kiev, Ukraine

Purpose: to study the frequency, the clinical and biochemical features of liver injury with Epstein-Barr virus infection (EBVI) among children.

Patients and methods: there were observed clinically and biochemically 303 children aged from 4 month to 18 years with EBVI, among them there were 243 patients with mononucleosis infectious and 60 patients with a chronic EBVI form.

Results: it was established that EBVI-etiology proceeded with the involvement in the pathological process of the hepatobiliary system, accompanied by the liver increase and its functional activity changes. The presence of hepatocellular lesions confirmed not only with the hepatic transaminases increased activity but also with the organ-specific enzymes changes - LDG and GAMMA-GT.

77.1% of children with an acute period noted the presence of cholestasis syndrome.

Conclusion: the highly informative for identifying the functional disorders of the hepatobiliary system and the spleen during an acute phase the next to the study of specific indicators is an ultrasound of the abdomen.

Key words: Epstein-Barr virus infection (EBVI), clinicoanamnestic analysis, hepatobiliary system

Сведения об авторах:

Виговская Оксана Валентиновна — к.мед.н., ассистент каф. детских инфекционных болезней Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Дегтяревская, 23; тел.: (044) 4837484; e-mail: vigovska@online.ua.

Крамарев Сергей Александрович — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Дегтяревская, 23; тел.: (044) 4837462; e-mail: sKramarev@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 27.06.2014 г.