

УДК 616.988.55-21-006-13

ШААПУНИ А.Р., МХИТАРЯН А.Л.

Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, кафедра инфекционных болезней ИКБ «Норк», г. Ереван, Армения

ХАРАКТЕР ГЕПАТИТА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ У БОЛЬНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА С ТИПИЧНЫМИ И СТЕРТЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ БОЛЕЗНИ

Резюме. Увеличение печени и селезенки — один из кардинальных синдромов инфекционного мононуклеоза (ИМ), поэтому выяснение частоты развития, характера и степени тяжести гепатита у детей и взрослых при ИМ с типичными и стертыми проявлениями периферической лимфаденопатии является актуальным.

Исследование проведено у 135 больных с ИМ разного возраста: от 1 до 7 лет — 80 чел.; от 7 до 18 лет — 25 чел. и 18 лет и старше — 30. У всех пациентов выполнено общее исследование крови, серологическое исследование для выявления IgM антител к вирусу Эпштейна — Барр (ВЭБ) методом иммуноферментного анализа и/или полимеразная цепная реакция на наличие ДНК ВЭБ и цитомегаловируса в периферической крови, биохимические анализы крови (определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), уровня общего билирубина и его фракций, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ)), определение маркеров вирусных гепатитов, ультразвуковые исследования внутренних органов.

Показано, что среди пациентов с ИМ гепатомегалия бывает наиболее выраженной у детей в возрасте до 7 лет. Слабовыраженная желтуха, сопровождающаяся умеренным повышением обеих фракций билирубина, встречалась примерно у каждого десятого больного и чаще наблюдалась у детей до 7 лет. В то же время повышение активности трансаминаз наблюдалось значительно чаще у взрослых пациентов по сравнению с больными детского возраста и отмечалось одинаково часто у больных с типичными и атипичными проявлениями лимфаденопатии.

Преобладающее слабовыраженное повышение активности ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ), небольшое нарушение билирубинового обмена свидетельствуют о некотором преходящем нарушении функциональной способности печени при ИМ, обусловленном сопутствующим обратимым острым гепатитом низкой или умеренной активности.

Увеличение печени и селезенки — один из кардинальных синдромов инфекционного мононуклеоза (ИМ). По мнению ряда авторов, у детей дошкольного возраста с ИМ оно наблюдается в 100 % [2, 6]. Другие авторы указывают на меньшую частоту случаев гепатоспленомегалии — 78,5 % [1]. Наряду с этим при ИМ наблюдаются изменения функциональных проб печени и развитие цитолитического синдрома, по поводу степени выраженности которого мнения авторов разноречивы [4, 5, 8–10].

Учитывая значение поражения печени для диагностики, оценки степени тяжести и прогноза заболевания, мы задались целью выяснить частоту развития, характер и степень тяжести гепатита у детей и взрослых при ИМ с типичными и стертыми проявлениями периферической лимфаденопатии. Последний принято рассматривать как вариант атипичного течения ИМ [7].

Исследование проведено у 135 больных с ИМ разного возраста: от 1 до 7 лет (1-я группа) — 80 чел.;

от 7 до 18 лет (2-я группа) — 25 чел.; 18 лет и старше (3-я группа) — 30. У всех больных проводилось общее исследование крови, серологическое исследование для выявления IgM антител к вирусу Эпштейна — Барр (ВЭБ) методом иммуноферментного анализа и/или полимеразная цепная реакция на наличие ДНК ВЭБ и цитомегаловируса в периферической крови, биохимические анализы крови (определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), уровня общего билирубина и его фракций, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ)), определение маркеров вирусных гепатитов, ультразвуковые исследования (УЗИ) внутренних органов.

Гепатоспленомегалия была зарегистрирована у 96 из 135 (71,1 ± 0,3 %) пациентов, причем среди них

© Шаапуни А.Р., Мхитарян А.Л., 2013

© «Актуальная инфектология», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

Таблиця 1. Частота виявлення гепатоспленомегалії (%) у больних різних вікових груп в залежності від характеру проявлень лимфаденопатії (типичні або стерті) при ІМ

| Групи | Проявлення лимфаденопатії | Кількість больних | Частота виявлення гепатоспленомегалії | | |
|-------|---------------------------|-------------------|---------------------------------------|------------|-------------|
| | | | В цілому | До 3 см | Більше 3 см |
| 1-я | Типичні | 45 | 93,3 ± 0,6 | 78,6 ± 1,0 | 21,4 ± 1,0 |
| | Стерті | 35 | 68,6 ± 1,3 | 87,5 ± 1,4 | 12,5 ± 1,4 |
| 2-я | Типичні | 14 | 71,4 ± 3,2 | 80,0 ± 4,0 | 20 ± 4,0 |
| | Стерті | 11 | 45,5 ± 4,5 | 100 | 0 |
| 3-я | Типичні | 21 | 52,4 ± 2,4 | 81,8 ± 3,5 | 18,2 ± 3,5 |
| | Стерті | 9 | 33,3 ± 5,2 | 100 | 0 |

увеличение печени до 3 см отмечалось у 80 (83,3 %) больных, более 3 см — у 16 (16,7 %). Гепатоспленомегалия проявлялась как с начала заболевания, так и спустя 3–5 дней, реже со второй недели заболевания. Печень и селезенка часто плотные, безболезненные, на 2–4 см и более выступают из-под края реберной дуги. Размеры этих органов достигали максимума через 5–10 дней от начала заболевания. Край печени становится более плотным, острым, иногда закругленным. При пальпации иногда отмечалась легкая болезненность. При сравнении частоты выявления гепатоспленомегалии в группах с разным характером проявлений лимфаденопатии оказалось, что гепатоспленомегалия достоверно чаще (93,3 %) отмечалась и была более выраженной у больных раннего детского возраста (до 7 лет) с типичной лимфаденопатией (табл. 1).

В данной группе больных достоверно чаще выявлялась гепатоспленомегалия по сравнению со всеми остальными группами ($p < 0,001$) и выраженное увеличение указанных органов (более 3 см) наблюдалось достоверно чаще по сравнению с больными всех возрастных групп со стертой лимфаденопатией ($p < 0,001$). В подгруппах с типичной лимфаденопатией частота гепатоспленомегалии была выше, чем в подгруппах больных со стертыми проявлениями со стороны лимфатических узлов ($p < 0,001$).

Частота выявляемости выраженной гепатоспленомегалии (более 3 см) снижалась с возрастом и, судя по сравнительным данным больных разных возрастных групп с типичным течением лимфаденопатии, она встречалась значительно реже у больных со стертой лимфаденопатией. При этом в группах детей от 7 до 18 лет и взрослых больных с атипичным течением она вовсе не выявлялась.

Гепатоспленомегалия подтверждалась при УЗИ, кроме того, данное обследование помогло выявить случаи спленомегалии, не диагностированные с помощью физикальных клинических методов. Проведенное УЗИ выявило диффузное повышение эхогенности печени у 42,2 % пациентов, единичные уплотнения по ходу сосудов печени определялись у 11,1 %, усиление сосудистого рисунка в печени — у 6,7 %, перетяжка в желчном пузыре — у 25,2 %, утолщение стенок желчного пузыря — у 14,1 %, повышение эхогенности паренхимы поджелудочной

железы — у 12,6 %, повышение эхогенности селезенки — у 20 % чел.

Боль в животе отмечалась у 7 (5,2 %) больных: у 4 пациентов до 7 лет (2 — с типичными и 2 — с атипичными проявлениями) и у 3 взрослых больных (2 — с типичными и 1 — с атипичными проявлениями). Боль чаще всего отмечалась в эпигастральной области и правом подреберье, имела непостоянный характер и была умеренно выраженной. Тошноту отмечали 16 (12 %) больных: 9 пациентов до 7 лет (6 — с типичными, 3 — с атипичными проявлениями); двое — в возрасте от 7 до 18 лет (по одному с типичными и атипичными проявлениями); 5 взрослых больных (4 — с типичными, 1 — с атипичными проявлениями). Рвота наблюдалась у 15 (9,6 %) чел.: у 7 детей до 7 лет (4 — с типичными проявлениями и 3 — с атипичными); у 2 больных в возрасте от 7 до 18 лет с типичными проявлениями болезни; у 6 взрослых больных (4 — с типичными проявлениями и 2 — с атипичными). Таким образом, умеренно выраженную абдоминалгию и диспептические явления в виде тошноты, реже — рвоты временами отмечали единичные больные всех возрастных групп, как с типичными, так и атипичными клиническими проявлениями, при этом несколько чаще — дети до 7 лет и взрослые больные старше 18 лет с типичными проявлениями болезни по сравнению с пациентами в возрасте от 7 до 18 лет и больными с атипичными проявлениями.

Небольшая желтушность кожи и склер, которая сопровождалась, как отмечали 4 больных, потемнением мочи и некоторым обесцвечиванием кала, наблюдалась у 13 (9,9 %) пациентов: у 9 (11,25 %) больных до 7 лет — у 5 (11,1 %) с типичными и у 4 (11,4 %) — с атипичными проявлениями, у 2 (8 %) пациентов в возрасте от 7 до 18 лет — по 1 больному с типичными (7,1 %) и атипичными (9,1 %) проявлениями и у 2 (6,7 %) взрослых пациентов старше 18 лет с типичными проявлениями болезни. Желтуха у указанных больных возникала в разгар болезни и исчезала параллельно с исчезновением других симптомов. Частота появления желтухи у больных до 7 лет была достоверно выше, чем у детей в возрасте от 7 до 18 лет и у взрослых старше 18 лет, — $11,25 \pm 0,40$ против $8,0 \pm 1,1$ ($p < 0,01$) и $11,25 \pm 0,40$ против $6,7 \pm 0,9$ ($p < 0,001$).

Повышение уровня билирубина имело место у 16 (11,9 %) больных, при этом был повышен уровень как прямого, так и непрямого билирубина. Желтушность кожи и слизистых оболочек у больных с гипербилирубинемией отмечалась не всегда. Повышение уровня общего билирубина у разных больных колебалось от 28,4 до 84,4 мкмоль/л, в среднем равнялось $52,0 \pm 0,3$ мкмоль/л и было кратковременным, сохранялось не более 7 дней. В 5 случаях параллельно повышению уровня билирубина отмечалось 2–3-кратное повышение в крови ЩФ и ГГТ, что указывало на присоединение к паренхиматозному генезу гипербилирубинемии холестатического компонента.

Значительно чаще, у 46 (34,1 %) больных, на 1–2-й неделе заболевания происходило повышение активности трансаминаз, при этом в 39 из 46 случаев преобладало повышение АЛТ, а в 9 случаях из указанных 39 повышение касалось только уровня АЛТ при сохранном нормальном уровне АСТ. Лабораторные признаки слабовыраженного цитолиза в виде 1,5–2-кратного повышения уровня трансаминаз имели место в половине случаев обнаруженной гиперферментемии — у 23 (17,0 %) больных; умеренно выраженного цитолиза в виде 2–5-кратного повышения уровня трансаминаз — у 14 (10,3 %); признаки выраженного цитолиза в виде 5–10-кратного повышения указанных ферментов — у 9 (6,7 %) пациентов.

При сравнении указанных показателей оказывается, что частота случаев гиперферментемии у взрослых пациентов достоверно выше, чем у пациентов детского возраста: $50,0 \pm 0,6$ % против $32,0 \pm 1,9$ % (дети от 7 до 18 лет) ($p < 0,001$) и $28,8 \pm 1,5$ % (дети до 7 лет) ($p < 0,001$). Повышение уровня трансаминаз у больных с типичным течением наблюдалось в 28 случаях из 80 ($35,0 \pm 0,9$ %), а у больных с атипичными проявлениями (без явной лимфаденопатии) — в 18 случаях из 55 ($32,7 \pm 1,3$ %). Разница при сравнении недостоверна ($p > 0,05$). Признаки слабовыраженного цитолиза в виде 1,5–2-кратного повышения уровня трансаминаз у пациентов до 7 лет имели место в 17 из 80 (21,25 %) случаев: у 15 (33,3 %) больных с типичными проявлениями и у 2 (5,7 %) — с атипичными. В возрасте от 7 до 18 лет указанная степень гиперферментемии наблюдалась лишь у 1 из 14 (7,1 %) больных с типичными проявлениями, старше 18 лет — у 5 из 30 (16,6 %) пациентов: у 4 из 21 (19,0 %) с типичными и у 1 из 9 (11,1 %) — с атипичными проявлениями. Умеренное повышение трансаминаз (в 2–5 раз) отмечалось у больных до 7 лет в 4 из 80 случаев (5 %): у 1 из 45 больных (2,2 %) с типичными проявлениями и у 3 из 35 (8,6 %) — с атипичными. У пациентов в возрасте от 7 до 18 лет указанная степень гиперферментемии наблюдалась в 5 из 25 (20 %) случаев: у 1 из 14 (7,1 %) больных с типичными проявлениями и у 4 из 11 (36,4 %) — с атипичными. Среди пациентов старше 18 лет — у 5 из 30 (16,6 %): у 3 из 21 (14,3 %) с типичными проявлениями и у 2 из 9 (22,2 %) больных с атипичными проявлениями.

Выраженное повышение уровня трансаминаз (5–10 раз) у больных до 7 лет не наблюдалось ни разу. У больных от 7 до 18 лет оно было обнаружено в 2 случаях при атипичных проявлениях, что по отношению ко всей группе составило 8 %. Среди пациентов старше 18 лет данная степень повышения была отмечена в 5 случаях из 30 (16,6 %): при типичных проявлениях — у 3 (14,3 %) чел., при атипичных — у 2 (22,2 %).

Таким образом, наши данные подтверждают мнение ряда авторов о том, что гепатомегалия у пациентов с ИМ бывает наиболее выраженной у детей в возрасте до 7 лет [1, 9, 11]. С другой стороны, мы не согласны с мнением авторов, которые считают, что изменения функциональных проб печени у детей по сравнению со взрослыми наблюдаются чаще и бывают более выраженными [3]. В нашем исследовании слабовыраженная желтуха, сопровождающаяся повышением обеих фракций билирубина при общем их содержании от 30 до 84 мкмоль/л, встречалась примерно у каждого десятого больного и действительно чаще у детей раннего (до 7 лет) возраста. В то же время повышение активности трансаминаз наблюдалось значительно чаще у взрослых пациентов по сравнению с больными детского возраста. В целом гиперферментемия, связанная с цитолитическим синдромом, наблюдается чаще по сравнению с гипербилирубинемией — у каждого третьего больного, при этом гиперферментемия отмечалась одинаково часто у больных с типичными и атипичными проявлениями лимфаденопатии.

Преобладающее слабовыраженное повышение активности ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ), небольшое нарушение билирубинового обмена свидетельствуют о некотором преходящем нарушении функциональной способности печени при ИМ, обусловленном сопутствующим острым гепатитом низкой или умеренной активности. При этом у детей раннего возраста, судя по меньшей частоте гиперферментемии по сравнению со взрослыми, желтуха связана не столько с цитолитическим синдромом, сколько с ферментопатией, вызванной вирусным повреждением гепатоцитов, аналогично тому, как это бывает при остром вирусном гепатите. Это поражение, судя по частоте случаев желтухи и степени гипербилирубинемии, развивается редко и не бывает выраженным. Гепатит чаще развивается у взрослых, что, видимо, связано с мультифакторным хроническим воздействием на печень у взрослых (алкоголь, токсины, лекарства и пр.). Развитие тяжелых форм гепатита с высокой активностью мы не наблюдали ни в одном случае ни у детей, ни у взрослых.

Список литературы

1. Булдык Е.А., Дмитраченко Т.И. Функция печени у больных инфекционным мононуклеозом // 4-й Конгресс педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей». — М., 2005. — С. 41.

2. Гаспарян М.О., Слученкова Л.Д., Клиника и течение инфекционного мононуклеоза у детей раннего возраста // Педиатрия. — 1975. — № 1. — С. 63-66.

3. Живица Л.В., Пономаренко Г.Ф., Преденина В.А. Особенности течения инфекционного мононуклеоза у детей и взрослых // Клиническая медицина. — 1987. — Т. 165. № 10. — С. 121-123.

4. Кудин А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна — Барр инфекция. Часть 2. Острая ВЭБ-инфекция: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение // Медицинские новости. — 2006. — Т. 1, № 8. — С. 25-31.

5. Кучеренко Н.П., Медведева В.В., Тычинская Т.Л. Особенности клинического течения инфекционного мононуклеоза у детей на современном этапе // Медико-социальные проблемы семьи. — 2012. — Т. 17, № 3-4.

6. Несвит У.Ю. Нарушения микрофлоры кишечника у детей с инфекционным мононуклеозом: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.09. — Ставрополь, 2009.

7. Нусевич Н.И., Казарин В.С., Гаспарян М.О., Гусева Л.Н. К вопросу о классификации и клинических формах инфекционного мононуклеоза у детей // Педиатрия. — 1974. — № 8. — С. 3-8.

8. Carbonero C., Torronteras S.R., Cintado B.C. Infectious mononucleosis: study on hospitalized children // An. Esp. Pediat. — 1999. — 51, 6. — 664-666.

9. Feigin R.D., Cherry J.D. Pediatric infection diseases. — 1992. — Ch. 1447. — P. 1547-1557.

10. Stephen R., Godshall M., Jeffrey T., Kirchner D.O. Infectious mononucleosis. Complexities of a common syndrome // Postgrad. Medicine. — 2000. — Vol. 107, № 7. — P. 320-329.

11. Yuge A., Kinoshita E., Moriuchi M. et al. Persistent hepatitis associated with chronic active Epstein-Barr virus infection // Pediat. Infect. Dis. J. — 2004. — 23, 1. — 74-76.

Получено 16.09.13 □

Шаапуні А.Р., Мхітарян А.Л.
Єреванський державний медичний університет
ім. М. Ґераці, кафедра інфекційних хвороб
ІКЛ «Норк», м. Єреван, Арменія

Shaapuni A.R., Mkhitarian A.L.
Yerevan State Medical University named after M. Geratsi,
Department of Infectious Diseases
Clinical Hospital of Infectious Diseases «Nork», Yerevan, Armenia

ХАРАКТЕР ГЕПАТИТУ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ МОНОНУКЛЕОЗІ У ХВОРИХ РІЗНОГО ВІКУ ІЗ ТИПОВИМИ І СТЕРТИМИ ПРОЯВАМИ ХВОРОБИ

Резюме. Збільшення печінки і селезінки — один із кардинальних синдромів інфекційного мононуклеозу (ІМ), тому з'ясування частоти розвитку, характеру і ступеня тяжкості гепатиту в дітей і дорослих при ІМ із типовими і стертими проявами периферичної лімфаденопатії є актуальним.

Дослідження проведене в 135 хворих з ІМ різного віку: від 1 до 7 років — 80 чол.; від 7 до 18 років — 25 чол. і 18 років і старше — 30. У всіх пацієнтів виконане загальне дослідження крові, серологічне дослідження для виявлення ІgM антитіл до вірусу Епштейна — Барр (ВЕБ) методом імуноферментного аналізу і/або полімеразна ланцюгова реакція на наявність ДНК ВЕБ і цитомегаловірусу в периферичній крові, біохімічні аналізи крові (визначення активності аланінамінотрансферази (АЛТ) й аспартатамінотрансферази (АСТ), рівня загального білірубину та його фракцій, лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ)), визначення маркерів вірусних гепатитів, ультразвукові дослідження внутрішніх органів.

Показано, що серед пацієнтів з ІМ гепатомегалія буває найбільш вираженою в дітей віком до 7 років. Слабовиражена жовтяниця, що супроводжується повірним підвищенням обох фракцій білірубину, зустрічалася приблизно в кожного десятого хворого і частіше спостерігалася у дітей до 7 років. У той же час підвищення активності трансаміназ спостерігалася значно частіше у дорослих пацієнтів порівняно із хворими дитячого віку й відзначалося однаково часто у хворих із типовими й атипичними проявами лімфаденопатії.

Переважає слабовиражене підвищення активності ферментів (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ), невелике порушення білірубінового обміну свідчить про деяке минуше порушення функціональної здатності печінки при ІМ, що обумовлено супутнім оборотним гострим гепатитом низької або помірної активності.

NATURE OF HEPATITIS IN INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE WITH TYPICAL AND SUBCLINICAL SIGNS OF THE DISEASE

Summary. Enlarged liver and spleen — one of the cardinal syndromes of infectious mononucleosis (IM), so figuring out the frequency, nature and severity of hepatitis in children and adults with IM with typical and subclinical manifestations of peripheral lymphadenopathy is relevant.

The study was carried out in 135 patients with IM of different age: from 1 to 7 years — 80 persons; from 7 to 18 years — 25 and 18 years and older — 30. All patients underwent the general study of the blood, serologic examination for detection of IgM antibodies to Epstein — Barr virus (EBV) by ELISA and/or polymerase chain reaction for the presence of EBV and cytomegalovirus DNA in peripheral blood, biochemical blood tests (to determine the activity of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), levels of total bilirubin and its fractions, alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT)), identification of markers of viral hepatitis, ultrasound examination of internal organs.

It is shown that among patients with IM hepatomegaly is most significant in children younger than 7 years. Mild jaundice associated with moderate increase in both fractions of bilirubin, occurs in about one of ten patients and was more common in children up to 7 years. At the same time, an increase of transaminases activity was observed significantly more frequently in adult patients compared to patients with children and was detected with equal frequency in patients with typical and atypical manifestations of lymphadenopathy.

Prevailing mild increased activity of enzymes (ALT, AST, GGT, ALP), a small violation of bilirubin metabolism indicate some transient disturbances in the functional capacity of the liver in IM, caused by concomitant reversible acute hepatitis of low or moderate activity.