

Случай острого гепатита при ветряной оспе у ребенка раннего возраста

В. А. ГРЕШНЯКОВА¹, Н. Д. ВЕНЦЛОВАЙТЕ¹, Л. Г. ГОРЯЧЕВА^{1,2}, Н. А. ЕФРЕМОВА¹, И. В. ШИЛОВА¹

¹ ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация
² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Поражение печени при инфекции, вызываемой *varicella zoster*, встречается редко.

В статье представлен случай необычного течения ветряной оспы у ребенка раннего возраста (1,5 месяца). Описано развитие острого гепатита на фоне течения заболевания.

Приведенное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует, что вирус *varicella zoster*, также, как и другие вирусы из семейства герпеса является вторично-гепатотропным и способен вызывать острый гепатит. Данный опыт позволяет рекомендовать проводить оценку функции печени у больных ветряной оспой, и, в случае обнаружения отклонений дополнять стандартную терапию назначением гепатопротекторов.

Ключевые слова: ветряная оспа, гепатит, ветряночный гепатит, поражения печени при герпетической инфекции, поражения печени при ветряной оспе, герпетический гепатит, герпесвирусы, поражения печени при герпесвирусах, *varicella zoster*

A case of acute hepatitis with chickenpox in a young child

V. A. Greshnyakova¹, N. D. Ventslovayte¹, L. G. Goriacheva^{1,2}, N. A. Efremova¹, I. V. Shilova¹

¹ Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg
² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Liver damage from *varicella zoster* infection is rare.

The article presents a case of an unusual course of chickenpox in a young child (1.5 months). The development of acute hepatitis against the background of the course of the disease is described.

This clinical observation clearly demonstrates that the *varicella zoster* virus, like other viruses from the herpes family, is secondary hepatotropic and is capable of causing acute hepatitis. This experience allows us to recommend assessing liver function in patients with chickenpox, and, if abnormalities are found, supplement the standard therapy with the appointment of hepatoprotectors.

Keywords: chickenpox, hepatitis, chickenpox hepatitis, liver damage in herpes infection, liver damage in chickenpox, herpetic hepatitis, herpes viruses, liver damage in herpes viruses, *varicella zoster*

Для цитирования: В. А. Грешнякова, Н. Д. Венцловайте, Л. Г. Горячева, Н. А. Ефремова, И. В. Шилова. Случай острого гепатита при ветряной оспе у ребенка раннего возраста. *Детские инфекции*. 2021; 20(2):68-71. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-68-71

For citation: V. A. Greshnyakova, N. D. Ventslovayte, L. G. Goriacheva, N. A. Efremova, I. V. Shilova. A case of acute hepatitis with chickenpox in a young child. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(2):68-71. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-68-71

Информация об авторах:

Грешнякова Вера Александровна (Vera Greshnyakova, Ph.D., Researcher), к.м.н., научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, РФ; veramatamayeva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4509-5352>

Венцловайте Наталья Дмитриевна (N. Ventslovayte, junior researcher), младший научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, РФ; ventslovayte.nd@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9793-8358>

Горячева Лариса Георгиевна (L. Goriacheva, MD, Leading Researcher), д.м.н. ведущий научный сотрудник, руководитель отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, РФ; goriacheva@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7890-733X>

Ефремова Наталья Васильевна (N. Efremova, junior researcher), младший научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, РФ; nafusy@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7976-1045>

Шилова Ирина Васильевна (I. Shilova, Ph.D., Researcher), к.м.н., научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, РФ; babuin2004@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9240-0690>

Ветряная оспа является распространенной инфекцией, традиционно рассматриваемой в качестве «детской», так как большинство людей переносят это заболевание в детском возрасте. В европейском регионе и других странах с умеренным климатом, 90% детей инфицируются в течении первого десятилетия жизни [1]. К 10–14 годам практически все люди приобретают иммунитет [2]. В структуре возрастной заболеваемости ветряной оспой самая высокая заболеваемость отмечается среди детей 3–6 лет, затем 1–2, и 7–14 лет. Наименьшие показатели заболеваемости регистрируются среди детей в возрасте до 1 года, новорожденные болеют крайне редко [1]. Так, по данным Роспотребнадзора, за 2018 год в Российской Федерации зарегистрирова-

но 837 829 случаев ветряной оспы, из них 791 002 (94,4%) — у детей, в том числе 768 762 (91,8%) — в возрасте до 14 лет [3]. В структуре общей инфекционной заболеваемости доля ветряной оспы составляет от 1,5 до 3% [4].

Возбудитель ветряной оспы — вирус *varicella zoster* относится к семейству *Herpesviridae* субсемейству *Alphaherpesvirinae*, роду *Varicellavirus* [5]. Несмотря на имеющуюся у *Herpesviridae* гепатотропность, осложнения, ассоциированные с поражением печени, при инфекции, вызываемой *varicella zoster*, у иммунокомпетентных лиц редки. Данные относительно их частоты значительно разнятся. Так, при анализе структуры осложнений ветряной оспы среди 335 госпитализирован-

ных детей, гепатит составил лишь 1% [6]. По данным же других авторов, повышение уровня трансаминаз без других симптомов поражения печени отмечается у 1/3 пациентов [7]. Случаи гепатита с острым нарушением функции печени редки, но зачастую являются фатальными. Большинство случаев, описанных в литературе — у пациентов с иммуносупрессией в результате спленэктомии, пересадки внутренних органов и/или костного мозга, ВИЧ-инфекции, приема кортикостероидов и других иммуносупрессивных препаратов [8–10]. Смертность от печеночной недостаточности, вызванной зостер-инфекцией, очень высока. Имеются сообщения о выживших пациентах, получивших курс терапии противовирусными препаратами и экстренную трансплантацию печени [9]. Описан клинический случай острой VZV-инфекции, протекавшей по типу фульминантного гепатита с дебютом в виде острой абдоминальной боли без типичной ветряночной сыпи, с фатальным исходом [10]. Отдельно рассматривается проблема врожденной ветряной оспы, для которой характерно значительно более тяжелое течение заболевания. Чем позже появляются признаки врожденной ветряной оспы, тем тяжелее течение заболевания и больше вероятность развития осложнений, в том числе гепатита. Наиболее тяжело заболевание протекает в случае появления сыпи у матери в течение 5 дней до и 2 дней после родов. При этом летальность достигает 30% [2].

При биопсии печени у пациентов с ветряночным гепатитом обнаруживаются очаги экстрамедуллярного кроветворения в печени, экспрессия антигена вируса *varicella zoster* в цитоплазме макрофагов стромы портальных трактов, фибриноидный некроз стенок мелких сосудов [2, 11]. Описывают также случаи обширного геморрагического некроза печени с апоптозом гепатоцитов и увеличением лимфоцитов с преобладанием лимфоидных клеток в портальных областях [12–14].

Цель работы — описание собственного наблюдения развития острого гепатита у ребенка с ветряной оспой.

Получено информированное согласие родителей.

Клиническое наблюдение

Пациент М., мальчик, возраст на момент поступления — 1 месяц 14 дней. Находился в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России) с 04.12.2020 по 11.12.2020. Ребенок поступил на 6-ой день болезни по направлению участкового педиатра в экстренном порядке.

Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, первых родов на 42 неделе. Беременность протекала с угрозой прерывания на 6 неделе, далее — физиологически. Роды физиологические с амниотомией и эпизиотомией. Масса тела при рождении 3960 г, длина — 54 см. Доношенный, зрелый. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Из роддома выписан на 5 сутки. В периоде новорожденности отмечалась неонатальная желтуха (уровень билирубина не исследован). Профилактическая вакцинация выполнена согласно Национальному календарю, получил БЦЖ и V1 гепатит В в

роддоме, V2 гепатит В в возрасте 1 мес. На смешанном вскармливании с рождения. Аллергоанамнез, со слов матери, неотягощен. Семейный анамнез — у прадедушки по линии матери сахарный диабет 2 типа, в остальном, со слов, без особенностей. До настоящего заболевания ничем не болел. За первый месяц жизни прибавил 1 кг 300 г.

Эпидемиологический анамнез: мать переносила ветряную оспу — лихорадка с 09.11.2020 по 12.11.2020, период высыпаний с 13.11.2020 по 18.11.2020, лечилась на дому. Контакты с больными ВИЧ, вирусными гепатитами, туберкулезом отрицают. Инъекции, переливания крови и препаратов крови, травмы, операции отрицают. Выезд за пределы города проживания (Санкт-Петербург) отрицают.

Ребенок заболел 29.11.2020. Заболевание началось остро с появления везикулярных высыпаний на коже. Самочувствие мальчика оставалось удовлетворительным, аппетит не снижался, отмечался субфебрилитет 37,1°C—37,5°C. С 30.11.2020 по 02.12.2020 появлялись новые элементы сыпи, больше на лице, в области затылка, вокруг ушных раковин со сгущением, единичные элементы с признаками вторичного инфицирования. Мать самостоятельно давала ребенку диметинден, производилась обработка элементов бриллиантовой зеленью, клотримазолом, бацитрацин+неомицином. Новых элементов сыпи не было с 02.12.2020. Со слов мамы, в последние 3 дня присоединился насморк со слизистым отделяемым, беспокойство. В ночь на 04.12.2020 отмечался подъем температуры тела до 38,0°C (дан ибупрофен 50 мг разово, с положительным эффектом). Днем 04.12.2020 осмотрен участковым педиатром на дому, направлен на госпитализацию в ДНКЦИБ.

При поступлении общее состояние средней тяжести. На осмотр реагирует негативно (плачет). Аппетит сохранен, срыгивания редкие, необильные. Сон не нарушен. Большой родничок нормотоничный, 2,5 x 2 см, у костного края. Сохраняется лихорадка до 38,6°C. Ребенок правильного телосложения, физическое развитие выше среднего — вес 5,0 кг, рост 60 см. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, распространенная полиморфная сыпь (пятно-папула-везикула-пустула), преимущественно на лице, единичные пустулы под корочкой на гиперемизированном фоне в области щек, височных областей, на теле, конечностях с признаками вторичного инфицирования. Зев умеренно гиперемизирован, единичные везикулы на мягком небе. Миндалины не увеличены, налетов нет. Язык розовый, чистый. Периферические лимфоузлы: пальпируются затылочные и заднешейные до 0,5 см с двух сторон, подвижные, эластичные, безболезненные, прочие группы при пальпации не определяются. ЧСС — 145 ударов в минуту. ЧДД — 30 в минуту. АД — 88/52 мм рт.ст. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. При аускультации над легочными полями дыхание пуэрильное, хрипы не выслушиваются. Носовое дыхание слегка затруднено, скудное серозное отделяемое. Живот при поверхност-

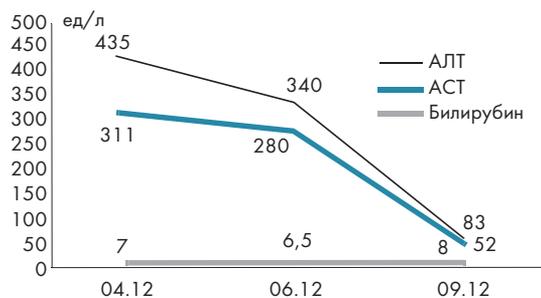


Рисунок 1. Динамика показателей биохимического анализа крови

Figure 1. Dynamics of indicators of biochemical blood test

ной пальпации подвздут, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень пальпаторно определяется на +1 см из-под края реберной дуги, эластичная, край острый, безболезненна. Селезенка не увеличена, при пальпации не определяется. Стул регулярный, 1 раз за прошедшие сутки, кашицеобразный, желтый, без патологических примесей. Отеки не определяются. Поколачивание по поясничной области безболезненно. Диурез сохранен, мочится в памперс обильно, моча светлая. Опорно-двигательный аппарат без видимой патологии. Менингеальных симптомов нет.

На момент поступления от 04.12.2019 в клиническом анализе крови определялось нормальное содержание лейкоцитов $11,8 \times 10^9/\text{л}$ (N $6-17,5 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз $422 \times 10^9/\text{л}$ (N $180-400 \times 10^9/\text{л}$), 2% плазматических клеток в лейкоцитарной формуле, в остальном отклонений от возрастной нормы не обнаружено. Изменений в общем анализе мочи и копрограмме выявлено не было. В биохимическом анализе крови выраженные явления цитолиза с повышением АЛТ и АСТ до 10 норм (АЛТ 435,5 Ед/л (N $0-55$)), АСТ 311 Ед/л (N $0-70$), ЛДГ до 972 Ед/л (N $195-450$), холестаза — ГТП до 173 Ед/л (N $0-50$). Уровни билирубина, ЩФ в пределах возрастной нормы. Отмечалось минимальное повышение СРБ (6,5 г/л, N $0-5$) и снижение альбумина до 36,1 г/л (N $38-54$) на фоне нормального количества общего белка и прочих белковых фракций. Коагулограмма в норме.

Для уточнения возможной причины острого гепатита проведено дополнительное этиологическое обследование: по результатам ПЦР крови ДНК ВЭБ, ЦМВ, вируса герпеса человека 6 типа не обнаружены, выделена ДНК вируса ветряной оспы (VZV). В ИФА крови антитела (IgM) к вирусам герпеса человека первого и второго типов, ЦМВ, ВЭБ не обнаружены. Маркеры вирусных гепатитов А, В, С, Е (ИФА крови) — отрицательны. Отсутствие клиники сопутствующей патологии, быстрая положительная динамика и нормальные значения соответствующих показателей биохимического анализа крови свидетельствовали против наличия метаболических патологий (уровень глюкозы крови свидетельствовал в пользу отсутствия гликогенозов, показатели липи-

дограммы — отсутствия патологии обмена липидов, аммиака — нарушений цикла мочевины, билирубина и ГТП — заболеваний, ассоциированных с патологией синтеза желчных кислот и прочих заболеваний, протекающих с желтухой и явлениями холестаза). Кроме того, значения альфа-1-антитрипсина, железа и меди были не характерными для патологии обмена данных веществ (показатели в пределах возрастной нормы). Лихорадка у ребенка за все время нахождения в стационаре не превышала 38°C , что позволило не применять жаропонижающие (НПВС) препараты.

На основании данных эпидемиологического анамнеза (контакт с матерью, переносящей ветряную оспу), характерной клинической картины (лихорадка, типичные высыпания), лабораторного обследования (обнаружение ДНК VZV в крови) выставлен диагноз ветряной оспы. С учетом отсутствия других этиологических факторов гепатита, поражение печени трактовано как проявление основного заболевания (ветряной оспы).

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружено минимальное увеличение печени и селезенки, диффузные изменения паренхимы печени. На ЭКГ: неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

С учетом раннего возраста ребенка и признаков висцеральных нарушений (гепатит), принято решение провести курс противовирусной терапии. В терапии назначен в/в ацикловир 50 мг/кг курсом на 5 дней, в/м цефтриаксон 250 мг х 1р/д №7 (с учетом признаков вторичного инфицирования элементов сыпи), гепатопротектор (урсодезоксихолиевая кислота 125 мг х 1р/д внутрь), пробиотик.

На фоне проводимой терапии отмечена быстрая положительная динамика: свежей сыпи не было со 2-го дня госпитализации, с 3-го дня нормализовалась температура тела, ребёнок стал более активным. Катаральные явления угасли, носовое дыхание свободное. С третьего дня госпитализации отмечена тенденция к уменьшению выраженности явлений цитолиза (динамика показателей АЛТ, АСТ, билирубина представлена на рис. 1).

К моменту выписки сыпь угасла, корочки постепенно отпадают. Самочувствие ребенка не страдает, мальчик активный, сон не нарушен. Аппетит хороший, не срыгивает, за время госпитализации прибавил 300 г. Катаральных явлений нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Печень и селезенка при пальпации нормальных размеров и характеристик. Стул, диурез в норме. В контрольных анализах — положительная динамика в виде купирования явлений цитолиза (уровень АСТ нормализовался, АЛТ снизился до 1,5 норм), уменьшения холестаза (111,4 Ед/л), нормализации СРБ. В клиническом анализе крови лейкоциты в пределах нормы, СОЭ не ускорена, относительный лимфоцитоз до 77%.

Ребенок с улучшением выписан в относительно удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра по месту жительства. В контрольных лабораторных анализах через 10 дней после выписки из стационара отмечалась нормализация всех биохимических показате-

лей, отсутствие признаков цитолиза. Клинический анализ крови в пределах возрастной нормы. Самочувствие ребёнка в течение последующих 3 месяцев хорошее, растёт и развивается по возрасту, мать жалоб не предъявляет. Повторное УЗИ органов брюшной полости, выполненное через 3 месяца после выписки, не выявило видимых отклонений.

Заключение

Безусловно, поражение печени при ветряной оспе не является типичным проявлением заболевания. В данном клиническом случае причиной такого течения инфекции явился ранний возраст ребенка. С учетом дат заболевания у матери и сроков инкубации, инфицирование ребенка вероятнее всего произошло в неонатальном периоде, а, как известно, для новорожденных характерно более тяжелое течение болезни. В то же время, исследование уровня печеночных трансаминаз не является рутинным исследованием при ветряной оспе, и оценить истинную частоту поражений печени при инфекции, вызванной VZV, затруднительно. Приведенный случай наглядно демонстрирует, что вирус *varicella zoster*, также, как и другие вирусы из семейства герпеса является вторично-гепатотропным и способен вызывать острый гепатит. Данный опыт позволяет рекомендовать проводить оценку функции печени у больных ветряной оспой, и, в случае их обнаружения, дополнять стандартную терапию назначением гепатопротекторов.

Литература/References:

1. Ветряная оспа у детей: руководство для врачей. Н.В. Скрипченко, ред. Санкт-Петербург: ТактикСтудио, 2015:296. [Vetřjanaja ospa u detej: rukovodstvo dlja vrachej. N.V. Skripchenko, red. Sankt-Peterburg: TaktikStudio, 2015:296 (In Russ).]
2. Лобзин Ю.В., Скрипченко Е.Ю., Карев В.Е., Пальчик А.Б. Врожденная ветряная оспа: актуальность проблемы и клинический случай. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012; 57(2):64–70. [Lobzin Y.V., Skripchenko E.Y., Karev V.E., Pal'chik A.B. Vrozhdenная vetřjanaja ospa: aktual'nost' problemy i kliničeskij slučaj. *Rossijskij Vestnik Perinatologii i Peditrii*. 2012; 57(2):64–70. (In Russ).]
3. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь-декабрь 2018, опубликовано 08.02.2019 https://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277 Дата обращения 21.04.2021 [Information on infectious and parasitic diseases for January-December 2018, published 08.02.2019 https://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277 Date of application 21.04.2021 (In Russ).]
4. Скрипченко Е.Ю., Лобзин Ю.В., Пальчик А.Б., Иванова Г.П., Мурина Е.А., Скрипченко Н.В. Неврологические осложнения и прогноз их развития при ветряной оспе у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2016; 95(2):14–21.

[Skripchenko E.Yu., Lobzin Ju.V., Pal'chik A.B., Ivanova G.P., Murina E.A., Skripchenko N.V. Nevrologičeskie osložnenija i prognoz ih razvitiija pri vetřjanoj ospe u detej. *Peditrija*. 2016; 95(2):14–21. (In Russ).]

5. Железничкова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю. Вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса и иммунный ответ. *Российский иммунологический журнал*. 2013; 16(1):35–48. [Zhelezniczkova G.F., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Ju. Virus vetřjanoj ospy — opojasyvajushhego gerpesa i immunnij otvet. *Rossijskij Immunologičeskij Zhurnal*. 2013; 16(1):35–48. (In Russ).]
6. Bonhoeffer J. et al. Complications of varicella in previously healthy children (Sweden). *Eur J Pediatr*. 2005; 164:366–370.
7. Мамаева В.А., Горячева Л.Г., Рогозина Н.В. Поражения печени при вирусных инфекциях. *Инфекционные болезни*. 2014; 12(1): 52–58. [Mamaeva V.A., Gorjacheva L.G., Rogozina N.V. Porazhenija pečeni pri virusnyh infekcijah. *Infekcionnye Bolezni*. 2014; 12(1):52–58. (In Russ)]
8. Roque-Afonso A.M., Bralet M.P., Ichai P. Chickenpox-associated fulminant hepatitis that led to liver transplantation in a 63-year-old woman. *Liver Transpl*. 2008; 14:1309–1312. DOI:10.22625/2072-6732-2017-9-3-117-128
9. David D.S., Tegtmeyer B.R., O'Donnell M.R., Paz I.B., McCarty T.M. Visceral varicella-zoster after bone marrow transplantation: report of a case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93:810–813.
10. Toffaha A., Walid El Ansari, Ramzee A.F., Afana M., Aljohary H. Rare presentation of primary varicella zoster as fatal fulminant hepatitis in adult on low-dose, short-term steroid: Case report. *Annals of Medicine and Surgery*. 2019; 48:115–117. DOI:10.1016/j.amsu.2019.10.034
11. Springfield C., Sauerbrei A., Filusch A. Fatal varicella in an immunocompromised adult associated with a European genotype E2 variant of varicella zoster virus. *J Clin Virol*. 2009; 44:70–73. DOI: 10.1016/j.jcv.2008.10.004
12. Plisek S., Pliskova L., Bostik V., Prasil P., Laco J., Chlibek R., Vyroubal P., Kosina P., Bostik P., Fulminant hepatitis and death associated with disseminated varicella in an immunocompromised adult from the Czech Republic caused by a wild-type clade 4 varicella-zoster virus strain. *Journal of Clinical Virology*. 2011; 50(1):72–75. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2010.09.014>
13. Acar S., Gencdal G., Kirimlioglu H., Polat K.Y., Cagatay A.A., Akyildiz M., Varicella-Zoster Virus-Induced Hepatitis in a Liver Transplant Recipient: A Case Report. *Transplantation Proceeding*. 2019; 51(4):1193–1195. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.01.092>
14. Guadagnini G., Simone L.B., Francesca P., Annamaria G., Sveva B., Paolo F., Susi P. Fatal varicella in immigrants from tropical countries: Case reports and forensic perspectives. *Legal Medicine*. 2018; 32:83–86. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2018.03.007>

Статья поступила 21.04.2021

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.