

Случай тяжелого Эпштейна-Барр вирусного гепатита с развитием печеночно-клеточной недостаточности и энцефалопатии у ребенка 1 года

Л. В. КРАМАРЬ

Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия

Цель: описание клинического случая тяжелого Эпштейна-Барр вирусного гепатита у ребенка 1 года жизни.

Материалы и методы. Диагноз Эпштейна-Барр мононуклеоза был подтвержден неоднократным выделением из крови ДНК Эпштейна-Барр вируса, обнаружением в крови IgM к капсидному антигену. Атипичные мононуклеары в анализах крови не обнаруживались на протяжении всего периода болезни.

Результаты. В первые 2 недели заболевания основными клиническими симптомами были: температурная реакция, выраженный лимфопролиферативный синдром, упорный гнойный тонзиллит. Тяжелое поражение печени развилось на 20 день от момента появления первых клинических симптомов. Тяжесть гепатита определялась печеночно-клеточной недостаточностью, энцефалопатией. Необычно тяжелое течение заболевания требовало проведения дифференциальной диагностики с лимфопролиферативным и гемофагоцитарным синдромами. В качестве терапии ребенок получал препараты интерферона альфа-2b, гормональную терапию (преднизолон 3 мг/кг/сутки). Лечение ацикловиром не проводилось. Заболевание закончилось выздоровлением с полным восстановлением функции печени.

Ключевые слова: Эпштейна-Барр вирусная инфекция, гепатит, печеночно-клеточная недостаточность

A case of severe Epstein-Barr viral hepatitis with the development of hepatic cell failure and encephalopathy in a 1-year old child

L. V. Kramar

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia

Objective: The article describes a clinical case of severe Epstein-Barr viral hepatitis in a child aged 1.

Materials and methods. The diagnosis of Epstein-Barr mononucleosis was confirmed by repeated isolation of Epstein-Barr virus DNA from the blood by PCR, and IgM to the capsid antigen detection in the blood. Atypical mononuclear cells in blood tests were not detected throughout the disease course.

Results. The main clinical symptoms in the first 2 weeks of the disease included a fever, severe lymphoproliferative syndrome, persistent purulent tonsillitis, and maculopapular rash. Severe hepatic damage developed on 20th day from the onset of the disease. The fact that the disease had an unusually severe course made it necessary to conduct differential diagnosis with lymphoproliferative and hemophagocytic syndromes. The child received the treatment with low-dose interferon agents (interferon α -2b) in suppositories, glucocorticoids (prednisone 3 mg/kg/day), intravenous immunoglobulins, symptomatic therapy. Acyclovir therapy was not administered. The patient made a complete recovery with full normalization of liver function.

Keywords: Epstein-Barr viral infection, hepatitis, hepatic cell failure

Для цитирования: Л. В. Крамарь. Случай тяжелого Эпштейна-Барр вирусного гепатита с развитием печеночно-клеточной недостаточности и энцефалопатии у ребенка 1 года. Детские инфекции. 2021; 20(3):64-66. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-64-66

For citation: L. V. Kramar. A case of severe Epstein-Barr viral hepatitis with the development of hepatic cell failure and encephalopathy in a 1-year old child. Detskie Infektsii = Children's Infections. 2021; 20(3):64-66. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-64-66

Информация об авторах:

Крамарь Любовь Васильевна (L. Kramar, MD, Professor), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; lubov-kramar@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6913-2835>

В настоящее время считается, что 80—95% всех случаев инфекционного мононуклеоза (ИМ) вызывается герпетическим вирусом 4 типа — Эпштейна-Барр вирусом (ЭБВ) [1, 2]. ЭБВ не имеет тропности к гепатоцитам. Поражение печени связано не с прямым цитолитическим действием вируса, а обусловливается включением опосредованных механизмов иммунного реагирования, с инфицированием фиксированных в строме печени Т и Т/NK лимфоцитов, которые, в дальнейшем, и вызывают клеточно-опосредованный цитолиз [3, 4]. В литературе имеются описания тяжелых случаев ЭБВ гепатита с развитием печеночно-клеточной недостаточности и энцефалопатии, но в основном все они зарегистрированы у подростков и взрос-

лых [5, 6]. У детей младшего возраста ИМ чаще всего протекает в латентной или легкой форме, при этом случаи тяжелого течения крайне редки [7]. Считается, что это определяется недостаточностью иммуно-опосредованных механизмов защиты, которые в этом возрасте характеризуются незрелостью. Однако и в этом возрасте возможно крайне тяжелое течение заболевания.

Цель: описание клинического случая тяжелого Эпштейна-Барр вирусного гепатита у ребенка 1 года жизни.

Получено информированное согласие родителей.

Клиническое наблюдение

Мальчик Н. в возрасте 1 года поступил в Волгоградскую областную детскую клиническую ин-

фекционную больницу 11 марта 2019 г. переводом из центральной районной больницы с диагнозом «Инфекционный мононуклеоз, тяжелое течение».

Анамнез жизни без особенностей: рожден в срок с весом 3350 г, рос и развивался хорошо, грудное вскармливание до 6 месяцев, привит по возрасту, ничем не болел.

Из анамнеза заболевания выяснено, что ребенок болен в течение 2 недель. Заболевание началось 28.02.2019 г. с подъема температуры до 38,5°C, заложенности носа. В течение 5 дней лечился амбулаторно симптоматическими средствами с диагнозом ОРВИ, затем родители заметили резкое увеличение шейных лимфатических узлов, был госпитализирован в ЦРБ, где выставлен диагноз «Инфекционный мононуклеоз, гнойный тонзиллит» и начато лечение (цефтриаксон 80 мг/кг/сутки, интерферон в свечах, инфузионная и посиндромная терапия). С момента поступления на УЗИ выявлялись признаки гепато- и спленомегалии, но при этом ферменты цитолиза оставались в пределах нормы. Несмотря на лечение, состояние ребенка прогрессивно ухудшалось: продолжал лихорадить на высоких цифрах, сохранялись обширные гнойные наложения на миндалинах, появилась пятнисто-папулезная сыпь, отеки на бедрах, голених, вздутие живота, нарастали признаки интоксикации и мальчик был переведен для дальнейшего лечения в г. Волгоград.

При поступлении состояние было расценено как среднетяжелое, температура 37,8°C, физическое и психическое состояние соответствует возрасту, вес 11 кг. Неврологический статус без особенностей. Обращали внимание бледность кожных покровов, пастозность век, стоп, голеней, выраженная лимфаденопатия (резко увеличены подчелюстные, шейные, подмышечные, паховые лимфоузлы). По всей поверхности кожи — интенсивная крупная сливная макуло-папулезная сыпь с геморрагическим компонентом. Осмотрен ЛОР-врачом: подтвержден гнойный двусторонний тонзиллит, аденоидит, двусторонний средний отит. Печень большая, плотная, выступает на 5 см ниже реберной дуги по среднеключичной линии; размеры по данным УЗИ — 10,6 x 7,2 x 2,5 см, в брюшной полости определяется небольшое количество жидкости. Селезенка на 4 см ниже реберного края (размер по УЗИ — 8,9 x 5,9 см).

В общем анализе крови: Нв — 107 г/л, Эр — 4,4 x 10¹²/л, Тр — 203 x 10⁹/л, лейкоциты — 10,7 x 10⁹/л; п/я — 13%, с/я — 25%, э — 3%, л — 50%, м — 9%; СОЭ — 3 мм/час, атипичные мононуклеары — не найдены. АЛТ — 61,4 Ед/л, АСТ — 99,6 Ед/л. Было выявлено снижение общего белка и альбуминовой фракции (41,7 и 26,3 г/л соответственно), что, по-видимому, и явилось причиной возникновения отеочного

синдрома. В дальнейшем, переливание альбумина привело к исчезновению отеков.

Ребенок обследован на ВГЧ 1, 2, 6 типов, CMV, HIV, вирусы гепатитов А, В, С, Е, G — отрицательно. В крови обнаружены ДНК и IgM к капсидному антигену ЭБВ. Выставлен диагноз: «Инфекционный мононуклеоз, вызванный Эпштейна-Барр вирусом, гепатит, гнойный тонзиллит, аденоидит, двусторонний средний отит».

В течение 10 дней состояние ребенка не вызвало опасений, он находился в отделении, получал антибиотки, инфузионную терапию, преднизолон 3 мг/кг/сутки в/в, интерферон альфа-2b в ректальных суппозиториях, урсодезоксихолевую кислоту, сопроводительную терапию. Несмотря на лечение, положительная динамика отсутствовала, температура сохранялась на фебрильных цифрах (до 38,5°C), кратковременно снижаясь до субфебрильных цифр.

На 11 день состояние резко ухудшилось: вновь стал высоко лихорадить (до 39,8°C), стал сонливым, заторможенным. При осмотре — выраженная лимфаденопатия (особенно шейной группы) и обильная пятнисто-папулезная сыпь с геморрагическим компонентом по всей поверхности тела, на миндалинах сохранялись гнойные наложения, появилась желтуха. Изменился неврологический статус: стал заторможен, выраженная сонливость сменялась общим беспокойством, вздрагиваниями, отмечался мелкокашмашистый тремор рук. Менингеальные, очаговые симптомы — отрицательные, сухожильные рефлексы — симметричные, высокие. Зрачки D = S, реакция на свет живая. Увеличились размеры печени и селезенки (+7 см и +5 см из-под реберной дуги соответственно), появились УЗИ признаки асцита и умеренной портальной гипертензии.

В общем анализе крови отмечено снижение гемоглобина до 100 г/л, появились ретикулоциты (12%), что свидетельствовало о гемолизе. Количество лейкоцитов 5,8 x 10¹²/л, тромбоцитов 380 x 10⁹/л, АЛТ — 220 Ед/л, билирубин 69,7 ммоль/л (преимущественно за счет прямой фракции), γ-ГТП — 428,9 ммоль/л, ЩФ — 529 Ед/л, холестерин — 8,3 ммоль/л, Na⁺ и K⁺ плазмы — 127 и 4,4 ммоль/л соответственно. Отмечено снижение альбумина до 28,4 г/л, протромбинового индекса до 63%, тромбиновое время — более 200 секунд. Повторные анализы крови на герпетические и гепатотропные вирусы — отрицательные, ДНК ЭБВ — положительная, атипичные мононуклеары — не найдены.

Был выставлен диагноз: тяжелый ЭБВ-гепатит с развитием печеночно-клеточной недостаточности; печеночная энцефалопатия; гемолитическая анемия. Продолжена инфузионная терапия, гормоны, произведена смена антибиотика (цефепим 500 мг 2 раза в сутки в/в), начата терапия внутривенным иммуногло-

булином (2,5 мл/кг через день). Учитывая этиологию гепатита и признаки печеночно-клеточной недостаточности, от назначения ацикловира решено было воздержаться.

В течение 4 суток состояние мальчика оставалось крайне тяжелым: уровень сознания — сопор, периодически был беспокоен, вздрагивал, высоко лихорадил (подъемы до 39°C). Налеты на миндалинах сохранялись. Размеры печени увеличились до +7, +8, +8 см, размеры селезенки — прежние (+5 см из-под реберной дуги). Протромбиновый индекс 62%.

Необычно тяжелое течение ИМ требовало исключения лимфопролиферативного и гемофагоцитарного синдромов. Были проведены дополнительные исследования: в крови ферритин — 130 мкг/л, фибриноген — 1,4 г/л, триглицериды — 1,2 ммоль/л. Ребенок был консультирован с гематологами. С учетом клинических и лабораторных показателей решено было провести исследование биоптата костного мозга и лимфатических узлов. Была проведена диагностическая пункция лимфатического узла и костного мозга. Анализ пунктата показал преобладание лимфоцитов разной степени зрелости, выраженную задержку созревания эритроцитарного ростка и редукцию мегакариоцитарного ростка без признаков гемофагоцитоза, что позволило исключить эти заболевания.

На 18 день болезни у ребенка отмечалось дальнейшее ухудшение состояния: глубокий сопор, периодически приступы беспокойства, тремор конечностей, увеличилась интенсивность сыпи, появился отечный синдром, протромбиновый индекс снизился до 39%, фибриноген до 1 г/л, Д-димер — 1,77 мкг/мл, креатинин — 185,8 мкмоль/л. Диагностирована прекома I. В терапию добавлены лазикс, продолжена коррекция альбумина, переливалась свежезамороженная плазма, добавлены очистительные клизмы, лактулоза, сопроводительная терапия.

В таком стабильно тяжелом состоянии ребенок оставался еще в течение 2-х последующих недель, затем состояние стало медленно улучшаться. Появилась тенденция к снижению температурной реакции, исчезли налеты на миндалинах, восстановился уровень протромбина (ПТИ 78%) и альбумина (51 г/л).

Температура нормализовалась через 24 дня пребывания в отделении интенсивной терапии. Мальчик стал сидеть в кровати, улыбаться, стали прогрессивно уменьшаться лимфатические узлы. Снизились АЛТ и АСТ (149 и 86 Ед/л), пришли в норму показатели коагулограммы, уменьшились размеры селезенки (+3 см), но размеры печени оставались большими (+9, +8,5, +8 см из-под реберной дуги). 16 апреля мальчик переведен в общее отделение, где его состояние постепенно восстанавливалось и на 52 день от начала заболевания (44 день пребывания в стационаре) он был выписан для дальнейшего наблюдения

на участке. При выписке анализ крови и коагулограмма без патологии, АЛТ 106 Ед/л, ДНК ЭБВ в крови методом ПЦР — отрицательно.

Катамнестическое наблюдение за ребенком показало умеренное сохраняющиеся на протяжении последующих 4 месяцев гепатомегалию и ферментемию. В анализах крови от 28.08.2019 г. (через 6 месяцев от начала заболевания) АЛТ и АСТ в пределах нормы.

Заключение

Приведенный клинический случай свидетельствует о том, что инфекционный мононуклеоз может иметь тяжелое течение. В данном примере тяжесть заболевания была опосредована развитием острого гепатита, васкулитом и гемолитической анемией, гнойными бактериальными осложнениями (тонзиллит, аденоидит, средний отит), что требовало исключения лимфопролиферативного и гемофагоцитарного синдромов.

Литература / References:

1. Luzuriaga K., Sullivan J.L. Infectious mononucleosis. *NEJM*. 2010; 362(21):1993–2000. doi: 10.1056/NEJMcp1001116.
2. Харламова Ф.С., Н.Ю. Егорова, О.В. Шамшева, В.Ф. Учайкин, О.В. Молочкова, Е.В. Новосад, Т.М. Лебедева, Е.В. Симонова. Роль герпесвирусной инфекции IV, V и VI типов в инфекционной и соматической патологии у детей. *Педиатрия*. 2017; 96(4):42–47. [Kharlamova F.S., N.Yu. Egorova, O. V. Shamsheva, V.F. Uchaikin, O.V. Molochkova, E.V. Novosad, T.M. Lebedeva, E.V. Simonov. The role of herpesvirus infection types IV, V and VI in infectious and somatic pathology in children. *Pediatrya*. 2017; 96(4): 42–47. (In Russ.) DOI: 10.24110 / 0031-403X-2017-96-4-42-47]
3. Ohga S., Nomura A., Takada H. Immunological aspects of Epstein-Barr virus infection. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002; 44(3):203–215.
4. Учайкин В.Ф., Смирнов А.В., Чуелов С.Б., Россина А.Л. Герпесвирусные гепатиты у детей. *Педиатрия*. 2012; 91(3): 136–142. [Uchaikin V.F., Smirnov A.V., Chuelov S.B., Rossina A.L. Herpesvirus hepatitis in children. *Pediatrya*. 2012; 91(3): 36–142. (In Russ.)]
5. Mellinger J.L., Rossaro L., Naugler W.E., Nadig S.N., Appelman H., William M., Lee W.M., Fontana R.J. Epstein-Barr Virus (EBV) Related Acute Liver Failure: A Case Series from the US Acute Liver Failure Study Group. *Dig Dis Sci*. 2014 Jul; 59(7):1630–7. doi: 10.1007/s10620-014-3029-2.
6. Levitsky J., Duddempudi A.T., Lakeman F.D., Whitley R.J., Luby J.P., Lee W.M., Fontana R.J., Blei A.T., Ison M.G. Detection and diagnosis of herpes simplex virus infection in adults with acute liver failure. *Liver Transpl*. 2008 Oct; 14(10):1498–504. doi: 10.1002/lt.21567.
7. Pagidipati N., Obstein K.L., Rucker-Schmidt R., Odze R.D., Thompson C.C. Acute hepatitis due to Epstein-Barr virus in an immunocompetent patient. *Dig Dis Sci*. 2010; 55(4):1182–5. doi: 10.1007/s10620-009-0835-z.

Статья поступила 29.03.2021

Конфликт интересов: Автор подтвердил отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которой необходимо сообщить.
Conflict of interest: The author confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.