

Особливості діагностики дифузних уражень гепатобілярної системи при герпесвірусній інфекції в дітей, що зумовлена Епштейна-Барр вірусом (ізольована та у формі мікст герпесвірусної інфекції)

О. Г. Гилюк, Л. М. Булат

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

Мета роботи – вдосконалення якості лікування та прогнозу герпесвірусної інфекції в дітей, що зумовлена Епштейна-Барр вірусом (ізольована та у формі мікст герпесвірусної інфекції), на підставі вивчення клініко-біохімічних, імунологічних показників гепатобілярної системи.

Матеріали та методи. Обстежили 95 дітей із герпесвірусною інфекцією віком від 3 до 7 років, яких поділили на 3 групи (I – діти з гострою Епштейна-Барр інфекцією, II – діти з Епштейна-Барр інфекцією в поєднанні з цитомегаловірусною інфекцією, III – діти з Епштейна-Барр інфекцією та герпесвірусною інфекцією 6 типу). Контрольна група – 20 здорових дітей такого самого віку. Діагноз верифікували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Біохімічні дослідження передбачали визначення загального білка та його фракцій, загального білірубину та його фракцій, лужної фосфатази, аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, тимолового показника. Усім пацієнтам виконували ехосонаграфію печінки. Оцінювали рівень цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4) та показники протівірусного захисту: вміст природних кілерів (CD16+), Т-хелперів (CD4+) і/або цитотоксичних лімфоцитів (CD8+).

Результати. В усіх обстежених дітей захворювання починалося гостро, з загальноінтоксикаційного синдрому, ураження носо- та ротоглотки, які більш вираженими були в дітей I та II груп обстеження. Прояви вірусної енантеми та екзантеми частіше і більш виражено спостерігали в дітей III групи. У більшості дітей (61,8 %) з Епштейна-Барр інфекцією в поєднанні з герпесвірусною інфекцією 6 типу виявили порушення з боку центральної нервової системи. Ураження лімфоїдної тканини відзначали в 73 (76,7 %) дітей, більш характерне у I і II групах. Постійним симптомом захворювання була гепатомегалія. Спленомегалію визначили у 82 (86,7 %) хворих. В обстежених дітей характерним було збільшення рівня аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, лужної фосфатази. Значно вираженими ці зміни були в дітей II групи. Цитоліз гепатоцитів у більшості випадків серед дітей усіх обстежених груп не супроводжувався гіпербілірубінемією. Жовтяничність шкіри та слизових оболонок спостерігали тільки у 18,5 % усіх обстежених, у яких діагностовано помірну гіпербілірубінемію (60,0 \pm 4,6 мкмоль/л). Показники протеїнограми пацієнтів у гострий період відзначались зниженням вмісту альбуміну, підвищенням вмісту α 1-, α 2- та γ -глобулінів і зниженням альбуміново-глобулінового коефіцієнта. Вірогідно зміненими ці показники були в II групі обстеження. Показники коагулограми у більшості обстежених у середньому відповідали віковим нормам. У третини пацієнтів визначили помірно підвищені показники фібриногену. Імунні порушення, що супроводжують герпесвірусну інфекцію, характеризуються дисбалансом прозапальних і протизапальних цитокінів. Показники портальної гемодинаміки в пацієнтів I групи в гострому періоді захворювання характеризувались помірними змінами, а саме зниженням кровотоку в печінковій артерії та ворітній вені без порушення пружно-еластичних властивостей і периферичного опору судин. У II групі виявили зменшення діаметра загальної печінкової артерії, збільшення діаметра ворітної вени, зниження кровотоку в судинах зі зменшенням пружно-еластичних властивостей і периферичного опору. У III групі хворих визначили порушення гемодинаміки в печінковій артерії та ворітній вені, які мали компенсаторний характер.

Висновки. Враховуючи виявлені клінічні зміни, можна відзначити, що в дітей раннього віку з герпесвірусною інфекцією переважали ураження носоглотки, більш виражені прояви інтоксикаційного, гепатолієнального синдромів. Надмірна активність прозапальних цитокінів у хворих на Епштейна-Барр вірусну інфекцію в поєднанні з цитомегаловірусною інфекцією зумовлює триваліший інтоксикаційний період, виражене збільшення печінки, підвищення рівня трансаміназ і пригнічення синтезу альбуміну печінкою. Пацієнтам з Епштейна-Барр вірусною інфекцією в поєднанні з цитомегаловірусною інфекцією доцільне призначення вазоактивної терапії як у гострому періоді захворювання, так і в періоді реконвалесценції з наступним моніторингом структурно-функціонального та гемодинамічного стану печінки на етапах медичної реабілітації.

Ключові слова:

герпесвірусна інфекція, функціональні показники печінки, діти, вікові фактори.

Запорізький медичний журнал.

– 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 503–508

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.4.135801

E-mail:

d.tryfiak@gmail.com

Особенности диагностики диффузных поражений гепатобилиарной системы при герпесвирусной инфекции у детей, обусловленной Эпштейна-Барр вирусом (изолированная и в форме микст герпесвирусной инфекции)

А. Г. Гилюк, Л. М. Булат

Цель работы – усовершенствование качества лечения и прогноза герпесвирусной инфекции у детей, обусловленной Эпштейна-Барр вирусом (изолированная и в форме микст герпесвирусной инфекции), на основе изучения клиничко-биохимических и иммунологических показателей гепатобилиарной системы.

Материалы и методы. Обследовали 95 детей с герпесвирусной инфекцией в возрасте от 3 до 7 лет, которые разделены на три группы (I – дети с острой Эпштейна-Барр вирусной инфекцией, II – дети с Эпштейна-Барр инфекцией в сочетании с цитомегаловирусной инфекцией, III – дети с Эпштейна-Барр инфекцией и герпесвирусной инфекцией 6 типа). Контрольную группу составили 20 здоровых детей соответствующей возрастной группы. Диагноз верифицирован с помощью полимеразной цепной реакции. Биохимические исследования включали определение общего белка и его фракций, общего билирубина и его фракций, щелочной фосфатазы, аспартатаминотрансферазы, аланінамінотрансферазы, тимолового показателя. Всем пациентам проводили эхосонаграфию печени. Оценивали уровень цитокінов (ІЛ-1 β , ІЛ-4) и показателя

Ключевые слова:

герпесвирусная инфекция, функциональные изменения печени, дети, возрастные факторы.

Запорожский медицинский журнал.

– 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 503–508

тели противовирусной защиты: содержание естественных киллеров (CD16+), Т-хелперов (CD4+) и/или цитотоксических лимфоцитов (CD8+).

Результаты. У всех обследованных заболевание начиналось остро, с общепризнаваемого синдрома, поражения носоглотки, которые более выраженными были у детей I и II групп. Проявления вирусной экзантемы и экзантемы более часто и выражено наблюдали у детей III группы. У большинства детей (61,8 %) с Эпштейна-Барр инфекцией в сочетании с герпесвирусной инфекцией 6 типа отмечены нарушения со стороны центральной нервной системы. Поражение лимфоидной ткани имело место у 73 (76,7%) детей и было более характерным в I и II группах. Постоянный симптом заболевания – гепатомегалия. Спленомегалия отмечена у 82 (86,7 %) больных. У обследованных детей характерно увеличение уровня аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы. Более выраженными эти нарушения были у детей II группы. Цитолиз гепатоцитов в большинстве случаев среди детей всех обследованных групп не сопровождался гипербилирубинемией. Желтушность кожи и слизистых оболочек имела место лишь у 18,5 % всех обследованных, у которых диагностировали умеренную гипербилирубинемия ($60,0 \pm 4,6$ мкмоль/л). Показатели протеинограммы у обследованных в острый период отмечались снижением содержания альбумина, повышением содержания $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ - и γ -глобулинов и снижением альбуминово-глобулинового коэффициента. Достоверно измененными эти показатели были во II группе. Показатели коагулограммы у большинства обследованных в среднем соответствовали возрастным нормам. У трети пациентов отмечены умеренно повышенные показатели фибриногена. Иммунные нарушения, сопровождающие герпесвирусную инфекцию, характеризуются дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Показатели портальной гемодинамики у больных I группы в остром периоде заболевания характеризовались умеренными изменениями в виде снижения кровотока по печеночной артерии и воротной вене без нарушения упруго-эластичных свойств и периферического сопротивления сосудов. Во II группе отмечено уменьшение диаметра общей печеночной артерии и увеличение диаметра воротной вены, снижение кровотока по сосудам со снижением их упруго-эластичных свойств и периферического сопротивления. В III группе отмечены нарушения гемодинамики по печеночной артерии и воротной вене, которые имели компенсаторный характер.

Выводы. Учитывая установленные клинические изменения, можно отметить, что у детей раннего возраста с герпесвирусной инфекцией преобладали поражения носоглотки, более выраженные проявления интоксикационного, гепатолитического синдромов. Чрезмерная активность провоспалительных цитокинов у больных с Эпштейна-Барр вирусной инфекцией в сочетании с цитомегаловирусной инфекцией обуславливает более длительный интоксикационный период, выраженное увеличение печени, повышение уровня трансаминаз и угнетение синтеза альбумина печенью. Больным с Эпштейна-Барр вирусной инфекцией в сочетании с цитомегаловирусной инфекцией целесообразно назначение вазоактивной терапии как в остром периоде заболевания, так и в периоде реконвалесценции с последующим мониторингом структурно-функционального и гемодинамического состояния печени на этапах медицинской реабилитации.

Key words:
herpesviridae,
liver function
tests, children,
age factors.

Zaporozhye
medical journal
2018; 20 (4), 503–508

Features of diagnostics of the hepatobiliary system diffuse lesions in children with herpes viral infection caused by Epstein-Barr virus (both isolated and in the form of mixed herpesvirus infection)

O. H. Hyliuk, L. M. Bulat

Purpose: to improve the treatment quality and prognosis of herpesvirus infection in children caused by the Epstein-Barr virus (both isolated and in the form of mixed herpesvirus infection) based on the study of clinical, biochemical and immunological parameters of the hepatobiliary system.

Materials and methods. We examined 95 children aged 3 to 7 years with herpesvirus infection, who were divided into three groups (the I group – children with acute Epstein-Barr infection, the II group – children with Epstein-Barr infection in combination with cytomegalovirus infection, the III group – children with Epstein-Barr infection and herpesvirus infection type 6). Age-matched healthy control group consisted of 20 children. The diagnosis was verified using a polymerase chain reaction. Biochemical studies included determination of total protein and its fractions, total bilirubin and its fractions, alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, thymol index. All patients underwent echosonography of the liver. The level of cytokines (IL-1 β , IL-4) and antiviral protection parameters – the content of natural killers (CD16+), T-helper (CD4+) and/or cytotoxic lymphocytes (CD8+) were evaluated.

Results. In all examined children the disease started acutely from general intoxication syndrome, lesion of the nasopharynx and oropharynx, which were more pronounced in the children of the 1st and 2nd examined groups. Manifestations of the viral exanthema and enanthema were more commonly and pronounced in children of the III group. Most children (61.8 %) with Epstein-Barr infection in combination with herpesvirus infection type 6 had disturbances in the central nervous system. The lesions of lymphoid tissue occurred in 73 (76.7 %) children and were more prevalent in the 1st and 2nd surveyed groups. The constant symptom of the disease was hepatomegaly. Splenomegaly was observed in 82 (86.7 %) patients. We have noted an increase in the levels of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and alkaline phosphatase in the examined children. These changes were more pronounced in children of the 2nd group. Herewith, cytolysis of hepatocytes in most cases among children of all examined groups was not accompanied by hyperbilirubinemia. The jaundice of the skin and mucous membranes occurred only in 18.5 % of all examined patients, who were diagnosed with moderate hyperbilirubinemia (60.0 ± 4.6 μ mol/l). Proteinogram parameters in the examined patients in the acute period were characterized by a decrease in albumin content, an increase in the content of $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ - and γ -globulins and a decrease in the albumin / globulin ratio. These indicators were significantly changed in the 2nd surveyed group. The majority of examined patients had coagulogram indices on average matched to the age norm. One third of patients showed moderately elevated fibrinogen levels. Immune disorders, that accompany the herpesvirus infection, are characterized by an imbalance of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines. Indicators of portal hemodynamics in patients of the I group in the acute period of the disease were characterized by moderate changes such as a decrease in hepatic artery and portal vein blood flow without viscoelasticity and peripheral vascular resistance violations. In the II group the decrease in the diameter of the

common hepatic artery and the increase in the diameter of the portal vein, the decrease in the vessels blood flow with a decrease in their viscoelasticity and peripheral vascular resistance was noted. In the III group of patients the hepatic artery and portal vein hemodynamic changes, which had a compensatory character, were identified.

Conclusions. Taking into account the revealed clinical changes, it can be noted that lesions of the nasopharynx, more pronounced manifestations of intoxication and hepatolienal syndromes prevailed in infants with herpesvirus infection. Proinflammatory cytokines overactivity in patients with Epstein-Barr viral infection in combination with cytomegalovirus infection causes a longer intoxication period, pronounced liver enlargement, elevation of transaminases and inhibition of liver albumin synthesis. It could be reasonable to prescribe vasoactive therapy for patients with Epstein-Barr virus infection in combination with cytomegalovirus infection both in the acute and convalescence period of the disease followed by structural-functional and hemodynamic state of the liver monitoring at the stages of medical rehabilitation.

Герпесвірусна інфекція належить до поширених, пантропних інфекцій, які можуть призвести до пошкодження різних органів і систем людського організму [2,5]. Згідно з даними фахової літератури, більшість населення Землі інфіковані хоча б одним вірусом родини *Herpesviridae*. Треба відзначити, що нині інфікованість вірусами герпесу та пов'язана з ними захворюваність у загальній популяції випереджає швидкість приросту населення планети. Відомо, що в розвинених країнах майже дві третини дорослого населення та майже 50 % дітей віком до 5 років заражені вірусом Епштейна-Барр. Після первинної Епштейна-Барр вірусної інфекції чимала кількість осіб залишається довічними носіями вірусу. Інфекція в них може мати рецидивний перебіг та перебігати безсимптомно або тільки у вигляді помірного підвищення активності печінкових ферментів [4,6].

Герпесвірусна належить до групи СНІД-асоційованих інфекцій. Останніми роками роль герпесвірусної інфекції як причини летальних випадків серед пацієнтів зі СНІДом стає більш вагомою. Традиційно сприятливий перебіг герпесвірусної інфекції на тлі імунodefіцитного стану може проявлятися важкими формами та набувати генералізованого характеру. Аксиомою є твердження, що герпесвірусна інфекція розвивається (активується) при розвитку імунodefіциту, і до того ж є його маркером [1,3,7]. Герпесвірусну інфекцію вважають частою причиною ураження ЦНС і внутрішніх органів в осіб із вторинним імунodefіцитом. Потрапляючи у кровотік, активні компоненти герпесвірусів роблять свій «внесок» у погіршення перебігу хвороби, при цьому клінічні прояви герпесвірусної інфекції зазвичай розцінюють як прояви основного захворювання (лімфаденопатія, гепатоспленомегалія тощо). Потрібно пам'ятати, що активація герпесвірусної інфекції на тлі інших інфекційних хвороб не є простою сумациєю двох інфекцій [5]. Про це свідчить факт, що активація герпесвірусних інфекцій при різних патологічних станах відбувається не в 100 % випадків.

Герпесвірусна інфекція як багатогранне захворювання з ураженням імунної системи привертає увагу не тільки інфекціоністів, але й педіатрів і є актуальною педіатричною проблемою [6]. Чималу роль відіграють соціальні аспекти герпесвірусної інфекції в дітей, які полягають у формуванні хронічних форм, розвитку повільних інфекцій, значній складовій інфекційної патології (80–90 %) у структурі дитячої захворюваності та смертності, розвитку несприятливих наслідків після перенесеної інфекції, формуванні імунної дисфункції, імунної недостатності, астено-вегетативного синдрому, синдрому хронічної втоми тощо [3,7].

Герпесвірусній інфекції притаманні персистенція та латенція в організмі інфікованої людини. Оскільки три-

валу персистенцію розглядають як стресовий фактор, що опосередковано призводить до зниження активності клітин-кілерів в організмі та погіршення клітинно-опосередкованих реакцій, можливий розвиток блискавичних форм інфекції, зокрема фульмінантного гепатиту.

Захворювання печінки, що зумовлені гепатотропними вірусами, є провідною проблемою сучасної гепатології. Впровадження у клінічну практику сучасних методів діагностики показало: етіологія інфекційних захворювань печінки не обмежується «вірусами гепатитів». Гепатит може бути викликаний вірусами, що характеризуються гепатотропністю, але не належать до «вірусів гепатитів» (вірус жовтої лихоманки, герпесу, імунodefіциту людини, краснухи, Коксакі, лихоманки Ласса, Марбург-Ебола тощо), котрі потенційно здатні викликати генералізований процес [1,3].

Залишається актуальною та до кінця не з'ясованою роль вірусів сімейства герпесу, що мають гепатотропний потенціал у формуванні дифузних уражень печінки. У хворих із різними клінічними формами герпесвірусної інфекції нерідко виявляють функціональні порушення печінки як наслідок первинного ураження печінки, частину генералізованого процесу або як реакцію печінки на ураження іншого органа. Віруснейтралізуючі антитіла, які зберігаються впродовж усього життя, навіть у високих титрах не запобігають виникненню рецидивів захворювання. Відсутня однозначна думка про самостійну роль вірусів сімейства герпесу в розвитку гострого та хронічного ураження печінки, участі їх у розвитку патології в пацієнтів з уже наявними хронічними захворюваннями печінки. Отже, актуальним є вивчення клініко-біохімічних, імунологічних і морфологічних особливостей ураження печінки при герпесвірусних інфекціях у пацієнтів із хронічним захворюванням печінки, а також удосконалення алгоритмів його діагностики [2,5].

У фаховій літературі доволі повно описані властивості герпесвірусів, епідеміологія, особливості імунних процесів, традиційна посиндромна клінічна картина гострого періоду захворювання, але відсутнє остаточне вирішення питання про тривалість інфекційного процесу, що підкреслює актуальність проблеми моніторингу. Вважали, що герпесвірусна інфекція в дітей має сприятливий і короточасний перебіг, однак нині відомо: захворювання може мати затяжний і рецидивуючий перебіг, але зміни в тактиці диспансерного спостереження не відбулися.

Мета роботи

Удосконалення якості лікування та прогнозу герпесвірусної інфекції в дітей, що зумовлена Епштейна-Барр віру-

сом (ізолювана та у формі мікст герпесвірусної інфекції), на підставі вивчення клініко-біохімічних, імунологічних показників гепатобіліарної системи.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 95 дітей, які хворі на герпесвірусну інфекцію, віком від 3 до 7 років. Пацієнтів поділили на три групи: I – 40 дітей з підтвердженою гострою Епштейна-Барр інфекцією; II – 30 дітей із підтвердженою цитомегаловірусною інфекцією; III – 25 дітей з Епштейна-Барр інфекцією та герпесвірусною інфекцією 6 типу. Пацієнти перебували на амбулаторному та стаціонарному лікуванні у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні, аналіз амбулаторних карток та історій хвороб виконали за останні 5 років.

Контрольна група – 20 здорових дітей відповідної вікової групи з середнім рівнем фізичного розвитку.

Верифікацію діагнозу здійснювали на підставі даних анамнезу, клінічного та лабораторного обстеження (загальноклінічні обстеження, виявлення специфічних маркерів герпесвірусних інфекцій: визначення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) до герпесвірусів, IgM і G у крові та мазках-відбитках із мигдаликів).

Біохімічне дослідження крові обстеженим дітям виконали до початку лікування, через 14 днів, 1 місяць, 3 місяці. Серед біохімічних показників сироватки крові, які визначали за стандартними методиками, досліджували вміст загального білка та його фракцій, загального білірубину та його фракцій, лужної фосфатази (ЛФ), аспаратамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), тимолового показника. Усім пацієнтам виконували ехосонорафію (ультразвукове дослідження – УЗД) печінки. Оцінювання рівня цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4) у сироватці крові здійснили на початку захворювання та через 1 місяць на тлі лікування. Для оцінювання показників протівірусного захисту застосовували імунологічне обстеження: вміст природних кілерів (CD16+), Т-хелперів (CD4+) і/або цитотоксичних лімфоцитів (CD8+).

Суттєвих відмінностей за віком і статтю у хворих трьох груп не було.

Оцінювання ефективності лікування герпесвірусної інфекції виконали на основі дослідження динаміки основних клінічних симптомів (під час госпіталізації у стаціонар, через 2 тижні, 1 місяць і 3 місяці від початку захворювання).

Статистичне опрацювання результатів дослідження здійснили за допомогою стандартної статистичної комп'ютерної програми Microsoft Excel (2007). Розраховували середню арифметичну (M), середню помилку (m), вірогідність даних оцінювали за допомогою критерію вірогідності (p).

Результати та їх обговорення

Пацієнтів із важким перебігом було 27,8 %, середнього ступеня – 50,5 %, із легким перебігом – 21,7 % дітей. Оцінивши скарги та дані об'єктивного обстеження, відзначимо: в усіх дітей захворювання починалося гостро, із загальноінтоксикаційного синдрому, котрий проявлявся як загальна слабкість, кволість, нездужання, зниження апетиту, головний біль, нудота, в дітей із важкими фор-

мами – артралгія, міалгія, блювання. Підвищення температури тіла зареєстрували в усіх дітей: субфебрильна температура – у 35 (37 %) пацієнтів, фебрильна – у 34 (36 %), гіпертермічна – у 26 (27 %).

Ураження носо- та ротоглотки, як-от закладеність носу виявили у 82 (86,8 %) дітей, набряк обличчя та повік – 50 (52,8 %), утруднення носового дихання – 71 (75 %), хрипіння під час сну – 49 (52 %). На задній стінці глотки – різко виражені явища гіперемії, слизова оболонка зерниста, пухка тканина з вузликами – гіперплазованими фолікулами. Виділення з носа з'являлися після четвертого дня від початку хвороби й фіксувалися в 45 (47,2 %) пацієнтів. Виразнішими симптоми загальноінтоксикаційного та катарального синдромів були в дітей з ізолюваною Епштейна-Барр інфекцією (ЕБВ) та в поєднанні з цитомегаловірусною інфекцією (ЦМВ).

На початку захворювання усі діти мали прояви гострого тонзиліту, який значно вираженим був у дітей з ЕБВ і ЦМВ інфекцією та проявлявся дискомфортом, болем у горлі під час ковтання, гіперемією слизової оболонки ротоглотки, зернистістю м'якого піднебіння, дужок, бугристістю задньої стінки глотки. На час госпіталізації нашарування на мигдаликах спостерігали у 78 (81,7 %) хворих. Із них у 65,3 % вони були гнійними, у 34,7 % – плівчастими, у 25 % – «сироподібними». У 5 хворих нашарувань на мигдаликах не було, визначили лише гіперемію та набряклість слизової оболонки ротоглотки. Прояви вірусної енантеми та екзантеми виявили у хворих усіх обстежених груп, але частіше та більш вираженими вони були в дітей з ЕБВ інфекцією та герпесвірусною інфекцією 6 типу.

У більшості дітей (61,8 %) з Епштейна-Барр інфекцією в поєднанні з герпесвірусною інфекцією 6 типу спостерігали порушення з боку центральної нервової системи, що проявлялися емоційною лабільністю, плаксивістю, підвищеною збудливістю, негативною реакцією на огляд, млявістю, порушенням сну.

Ураження лімфоїдної тканини мало системний характер у 73 (76,7 %) дітей. Встановили збільшення переважно підщелепних (73,3 %), передньошийних і задньошийних (83,3 %), пахових груп (50,0 %) лімфатичних вузлів. Були збільшені й інші групи лімфовузлів: підпахвинні (50,0 %), потиличні, надключичні та підключичні (41,7 %). Цей симптомокомплекс більш характерний у групі дітей з ізолюваною Епштейна-Барр інфекцією або в поєднанні з цитомегаловірусною інфекцією.

Постійним симптомом захворювання була гепатомегалія. Спленомегалію визначили у 82 (86,7 %) хворих.

Оцінюючи біохімічні дослідження, встановили: для вірусу Епштейна-Барр характерне збільшення рівня печінкових ферментів (аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази), підвищення рівня лактатдегідрогенази, лужної фосфатази, підвищення концентрації фібриногену.

Аналіз функціональних показників печінки в обстежених показав зміну основних параметрів: підвищення активності аланінамінотрансферази ($70,5 \pm 7,8$ од.), аспартатамінотрансферази ($59,0 \pm 2,8$ од.) в усіх хворих, тимолового показника (у 88,5 %), ЛФ (90,4 %). Більш вираженими були зміни в дітей 2 групи ($p < 0,05$). Цитоліз гепатоцитів у більшості дітей усіх обстежених груп не

супроводжувався гіпербілірубінемією. Жовтяничність шкіри та слизових оболонок виявляли тільки у 18,5 % усіх обстежених. У цих дітей діагностували помірну гіпербілірубінемію ($60,0 \pm 4,6$ мкмоль/л). У динаміці спостереження (через 14 днів лікування) у хворих не виявили нормалізацію функціональних показників печінки.

Показники протеїнограми в обстежених пацієнтів у гострий період характеризувались зниженням вмісту альбуміну, підвищенням вмісту α 1-, α 2- та γ -глобулінів і зниженням альбумінової/глобулінової коефіцієнта. Вірогідно зміненими показники були у 2 групі обстежених ($p < 0,05$). У динаміці захворювання (через 14 днів) встановили підвищення вмісту α 1-, α 2- і γ -глобулінів, що, на нашу думку, свідчило про прогресування загального запального процесу в організмі у відповідь на тривалу вірусну персистенцію.

Показники коагулограми у більшості хворих у середньому відповідали віковим нормам. У третини пацієнтів визначили помірно підвищені показники фібриногену.

Імунні порушення, що супроводжують герпесвірусну інфекцію, характеризується двома видами змін: підвищеною активністю окремих ланок імунної системи та/або дисбалансом і недостатністю інших.

Досліджуючи вплив цитокінового профілю хворих на формування структурно-функціональних змін печінки при герпесвірусній інфекції, отримали такі результати. В I групі обстежених хворих у гострому періоді захворювання відхилення цитокінового профілю мали компенсаторний характер, тобто був баланс між підвищенням прозапальних (ІЛ- 1β $38,3 \pm 2,01$ пкг/мл; у контрольній групі – $30,9 \pm 4,03$ пкг/мл) і протизапальних цитокінів (ІЛ-4 $24,27 \pm 2,63$ пкг/мл; у контрольній групі – $19,24 \pm 2,04$ пкг/мл). У групі хворих з Епштейна-Барр вірусною інфекцією, що поєднувалася з цитомегаловірусною інфекцією, в гострому періоді захворювання спостерігали чимале підвищення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ- 1β $46,1 \pm 4,69$ пкг/мл) на тлі виснаження потенціалу протизапальних цитокінів (ІЛ-4 $18,04 \pm 2,29$ пкг/мл). Це свідчило про різке посилення запального потенціалу та декомпенсацію регуляторних механізмів формування запального процесу в організмі хворого. Динамічне спостереження цитокінового профілю (через один місяць) показало позитивну тенденцію в усіх групах пацієнтів, що супроводжувалось як зменшенням клінічних проявів інфекції, так і вірогідним зниженням виразності цитокінового дисбалансу.

Імунна дисфункція/недостатність при цій інфекції проявляється зниженням кількості та функціональної активності природних кілерів (CD16+), Т-хелперів (CD4+), цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8+), зменшенням функціональної активності фагоцитів. Більш значущими та вірогідними такі порушення були в дітей II групи ($p < 0,05$).

Для з'ясування ролі гемодинамічних і судинних процесів у печінці при формуванні різних варіантів її ураження у хворих на герпесвірусну інфекцію вивчили показники, які характеризують стан кровообігу у венозних та артеріальних судинах портальної зони. Оцінюючи зміни портальної гемодинаміки у хворих на Епштейна-Барр вірусну інфекцію, в гострому періоді захворювання встановили помірні зміни, зокрема зни-

ження кровотоку в печінковій артерії та ворітній вені без порушення пружно-еластичних властивостей і периферійного опору судин. У періоді ранньої реконвалесценції гемодинамічні показники мали профіль відхилень від нормативу, ідентичний такому в гострому періоді захворювання як за ступенем, так і за спрямуванням.

У групі хворих на Епштейна-Барр вірусну інфекцію, яка поєднувалася з цитомегаловірусною інфекцією, в гострому періоді захворювання визначили виражені порушення гемодинаміки, котрі полягали у зменшенні діаметра загальної печінкової артерії та збільшенні діаметра ворітної вени, зниженні кровотоку в судинах зі зниженням їхніх пружно-еластичних властивостей і периферичного опору. У періоді ранньої реконвалесценції не відбувалася нормалізація показників гемодинаміки, а спостерігали наростання порушень гемодинаміки.

У третій групі пацієнтів у гострому періоді захворювання, порівняно з попередніми групами, виявили виражені порушення гемодинаміки в печінковій артерії та ворітній вені, хоча наднапруження функціональної системи гемодинаміки також мало компенсаторний характер. У періоді ранньої реконвалесценції спостерігали поглиблення гемодинамічних порушень, початок декомпенсації функціональних властивостей системи гемодинаміки та входження у критичний період функціонування. Максимально виражену дисгармонізацію гемодинамічних взаємозв'язків спостерігали в пацієнтів II групи обстеження ($p < 0,05$).

Аналіз міжсистемної інтеграції показників імунітету та параметрів гемодинаміки в печінковій артерії та ворітній вені у хворих у гострий період захворювання показав: зв'язками, які домінують, були кореляції цитокінів із прозапальними інтерлейкінами. Зі збільшенням кількості В-лімфоцитів, інфікованих вірусом Епштейна-Барр (CD21⁺), більш вираженими ставали порушення гемодинаміки. Тобто зв'язки клітинного імунітету мали декомпенсаторний характер і припускали пряму залежність ступеня порушення гемодинаміки у ворітній вені від ступеня інфікування вірусом Епштейна-Барр.

У періоді ранньої реконвалесценції в імунно-гемодинамічних взаємодіях домінували цитокіни. Головним патогенетичним механізмом розладу гемодинаміки була пролонгація запального процесу на тлі зниження протизапального потенціалу (ІЛ-10). У періоді ранньої реконвалесценції імунно-гемодинамічна система функціонувала в режимі кризи.

Отже, хворим на Епштейна-Барр вірусну інфекцію в поєднанні з цитомегаловірусною інфекцією в гострому періоді захворювання патогенетично обґрунтованим, на наш погляд, буде призначення фармакологічних засобів, що цілеспрямовано впливають на Т-клітинну ланку імунітету, нестероїдних протизапальних засобів для зменшення впливу гіперактивності прозапальних цитокінів, а також вазоактивних препаратів. У періоді ранньої реконвалесценції в комплекс реабілітаційних заходів, на наш погляд, обґрунтованим є включення вазоактивних, імуотропних препаратів, а також гепатопротекторів з наступним моніторингом структурно-функціонального стану печінки та портальної гемодинаміки на етапах медичної реабілітації.

Висновки

1. Враховуючи виявлені особливості клінічних змін в обстежених дітей, визначено: в дітей раннього віку з герпесвірусною інфекцією переважали ураження носоглотки, більш виражені прояви інтоксикаційного, гепатолісального синдромів.

2. Надмірна активність прозапальних цитокінів у хворих з Епштейна-Барр вірусною інфекцією в поєднанні з цитомегаловірусною інфекцією зумовлює триваліший інтоксикаційний період, виражене збільшення печінки, підвищення рівня трансаміназ, пригнічення синтезу альбуміну печінкою.

3. Хворим на Епштейна-Барр вірусну інфекцію в поєднанні з цитомегаловірусною інфекцією доцільне призначення вазоактивної терапії як у гострому періоді захворювання, так і в періоді реконвалесценції, з наступним моніторингом структурно-функціонального та гемодинамічного стану печінки на етапах медичної реабілітації.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні необхідності включення в комплексну терапію герпесвірусної інфекції, що зумовлена Епштейна-Барр вірусом (як ізольованої, так і у формі мікст герпесвірусної інфекції) та супроводжується ураженням печінки з холестазом, препарату урсодеооксихолієвої кислоти для профілактики формування літазу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Гиліук О. Г., аспірант каф. пропедевтики дитячих захворювань, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Булат Л. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики дитячих захворювань, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Сведения об авторах:

Гиліук А. Г., аспирант каф. пропедевтики детских заболеваний, Винницкий национальный медицинский университет имени М. И. Пирогова, Украина.

Булат Л. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики детских заболеваний, Винницкий национальный медицинский университет имени М. И. Пирогова, Украина.

Information about authors:

Hyliuk O. H., MD, Postgraduate Student, Department of Propedeutics of Children Diseases, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Bulat L. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Children Diseases, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Список літератури

- [1] Возрастные особенности и оптимизация диагностики хронических герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей / И.В. Бабаченко, А.С. Левина, О.В. Седенко и др. // Детские инфекции. – 2010. – Т. 9. – №3. – С. 7–9.
- [2] Боковой А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей – актуальная проблема современной клинической практики / А.Г. Боковой // Детские инфекции. – 2010. – Т. 9. – №2. – С. 3–7.
- [3] До питання про герпетичну інфекцію як актуальну проблему сьогодення / В.П. Борак, Л.Б. Романюк, В.Т. Борак, Н.Я. Кравець // Актуальна інфектологія. – 2016. – №2(11). – С. 53–58.
- [4] Волоха А.П. Епштейна-Барр-вірусна інфекція у дітей / А.П. Волоха // Современная педиатрия. – 2015. – №4(68). – С. 103–110.

- [5] Крамарьов С.О. Епштейна-Барр вірусна інфекція у дітей: різноманітні клінічні форми від хвороби поцілунків до назофарингеальної карциноми / С.О. Крамарьов, О.В. Виговська, Н.М. Тарадій // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2013. – №9/10. – С. 10–13.
- [6] Bennett N.J. Pediatric mononucleosis and Epstein-Barr virus infection [Електронний ресурс] / N.J. Bennett. – 2012. – Nov., 2. Retrieved from: <http://emedicine.medscape.com/article/963894>. – 08.05.2013.
- [7] De Paschale M. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions / M. De Paschale, P. Clerici // World Journal Virology. – 2012. – Vol. 1. – P. 31–43.

References

- [1] Babachenko, I. V., Levina, A. S., Sedenko, O. V., Vlyasyuk, V. V., Murina, E. A., Osipova, Z. A., & Ptichnikova, N. N. (2010) Vozrastnye osobennosti i optimizatsiya diagnostiki khronicheskikh herpesvirusnykh infektsiy u chasto boleyushchikh detey [Age-related Peculiarities and Optimization of Diagnostics of Chronic Herpesvirus Infections in Sickly Children]. *Detskie infekcii*, 9(3), 7–9. [in Russian].
- [2] Bokovoy, A. G. (2010) Herpesvirusnye infektsii u detey – aktual'naya problema sovremennoy klinicheskoy praktiki [Herpesvirus Infections in Children – a Vital Problem of Contemporary Clinical Practice]. *Detskie infekcii*, 9(2), 3–7. [in Russian].
- [3] Borak, V. P., Romaniuk, L. B., Borak, V. T., & Kravets, N. Ya. (2016) Do pytannia pro herpetichnu infektsiu yak aktualnu problemu sгодennia [On the issue of herpes infection as an actual problem nowadays]. *Aktual'naya infektologiya*, 2(11), 53–58 [in Ukrainian].
- [4] Volokha, A. P. (2015) Epshteina-Barr-virusna infektsiia u ditei [Epstein-Barr viral infection in children]. *Sovremennaya pediatriya*, 4(68), 103–110. [in Ukrainian]. doi: 10.15574/SP2015.68.103.
- [5] Kramarov, S. O., Vyhovska, O. V., & Taradii, N. M. (2013) Epshteina-Barr virusna infektsiia u ditei: riznomanitni klinichni formy vid khvoroby potsilunkiv do nazofaryngealnoi kartsynomy [Epstein-Barr viral infection in children: various clinical forms from kissing to nasopharyngeal carcinoma]. *Klinicheskaya immunologiya. Allergohiia. Infektologiya*. 9/10, 10–13 [in Ukrainian].
- [6] Bennett, N. J. Pediatric mononucleosis and Epstein-Barr virus infection. Retrieved from: <http://emedicine.medscape.com/article/963894>. – 08.05.2013.
- [7] De Paschale, M., & Clerici, P. (2012) Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. *World Journal Virology*, 1(1), 31–43. doi: 10.5501/wjv.v1.i1.31.