

УДК:616.92/.93-02:616.36

ГЕПАТОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ У ХВОРИХ НА ГОСТРУ КУ-ГАРЯЧКУ

Н.О. Виноград, Н.І. Скальська

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: Ку-гарячка, синдром гепатиту, клінічна маніфестація

ГЕПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ КУ-ЛИХОРАДКОЙ

Н.А Виноград., Н.И. Скальская

В работе представлены клинические проявления синдрома гепатита у 87 больных Ку-лихорадкой. Проведен анализ клинической манифестации поражений печени, сопровождавшихся развитием желтухи у 82 больных, и у 5 пациентов с безжелтушной формой болезни. Основными проявлениями гепатита, по данным клинико-биохимических показателей, были симптомы, патогенетически обусловленные цитолитическим и мезентериально-воспалительным компонентами. У 41,38 % обследованных больных наблюдались также поражения других систем и органов.

Ключевые слова: Ку-лихорадка, синдром гепатита, клиническая манифестация.

HEPATITIS SIGNS IN PATIENTS WITH ACUTE Q FEVER

N.A. Vynograd, N.I. Skalska

This paper presents the clinical manifestations of the hepatitis syndrome in 87 patients with Q-fever. The analysis of the clinical manifestations of liver damage, accompanied by the development of jaundice in 82 patients and anicteric form of the disease in 5 patients, has been carried out. The main manifestations of hepatitis according to clinical and biochemical parameters were symptoms caused by cytolytic and mesenteric-inflammatory components of pathogenesis. Damage to other systems and organs was also observed in 41.38% of the examined patients.

Keywords: syndrome of hepatitis, clinical manifestation

Вступ. Серед бактеріальних природно осередкових зооантропонозів Ку-гарячка залишається однією з найскладніших проблем для спеціалістів різного профілю, виправдовуючи назву «непізнана (англ. Queery)», як назвав цю хворобу в 1937 році австралійський лікар Е.Н. Derick. Хоча Ку-гарячка має планетарне поширення і є актуальною проблемою для будь-якої країни, більшість дослідників сходяться в тому, що досі диференціальна діагностика Ку-гарячки не є належною, особливо при спорадичних випадках [1, 2].

Тривалий час Ку-гарячка розглядалася як типовий рикетсіоз, але за сучасною класифікацією, що базується на секвенуванні 16S РНК [3] і повногеномному сіквенсі [4], *Coxiella burnetii* віднесено до класу III Gammaproteobacteria, родини Coxiellaceae, і коксієли виявилися поруч із *Francisella tularensis* і *Legionella pneumophila*, а не рикетсіями. Дивним виглядає і приналежність цього захворювання до групи трансмісивних інфекцій із врахуванням того, що у світі зареєстровані лише поодинокі випадки зараження людей при присмоктуванні кліщів, і ті були оцінені як казуїстичні.

Багато невирішених питань залишається щодо верифікації гострих і хронічних форм Ку-гарячки, за даними серологічних і молекулярно-генетичних методів досліджень. Унікальність внутріклітинного циклу розвитку коксієл, що супроводжується складними модифікаціями антигенів, визначає специфіку гуморальної від-

повіді на I (вірулентну) і II (невірулентну) фази розвитку

C. burnetii. Показано, що у реконвалесцентів переважно виявляються антитіла до I фази, тоді як при хронічній інфекції – I і II фаз одночасно [5]. І хоча Ку-гарячка поглиблено вивчалася вченими багатьох країн світу, досі лишається нез'ясованими низка питань щодо патогенезу хвороби, особливо її фульмінантних форм, предикторів генералізації процесу з розвитком поліорганної патології та хронізації тощо [6].

З моменту вивчення Ку-гарячки як нового інфекційного захворювання було відзначено, що у хворих на гострі форми хвороба маніфестує декількома варіантами: гіпертермічним станом, атиповою пневмонією, гепатитом, неврологічними проявами. При хронічних формах спостерігається розвиток ендокардиту з ураженням клапанного апарату серця [7, 8]. Найпоширенішим варіантом клінічного перебігу гострої Ку-гарячки є гепатит, який частіше, ніж при інших за етіологією гепатитах, супроводжується больовим синдромом (головний біль, міальгії, артралгії) на фоні тромбоцитопенії, зростання показників ШОЕ і печінкових ферментів. За результатами біопсії печінки у хворих на Ку-гарячку було гістологічно підтверджено розвиток грануломатозного і некротичного уражень в місцях розмноження коксієл [2].

Синдром гепатиту у хворих на гострий коксієльоз маніфестує переважно як грануломатозний із тривалістю симптоматики від 10 до 90 днів.

Описані випадки некротичного гепатиту з летальними наслідками. Залежно від тяжкості перебігу коксіельозного гепатиту летальність становить 0,5-1,5 % [6].

Дані щодо маніфестації коксіельозного гепатиту, включаючи спектр та інтенсивність симптомів, послідовності та час їх виникнення в динаміці хвороби, зміни показників лабораторних та інструментальних обстежень, викладено у багаточисельних роботах авторів з різних країн. Так, за даними російських дослідників, у період розгорнутої клінічної картини захворювання у 89,6 % хворих виникає гепатомегалія, а у 39,6 % осіб відзначають появу жовтяниці, зростання показників АЛАТ, загального білірубину [2]. В Іспанії частка маніфестації Ку-гарячки з ураженнями печінки склала 55 %, при цьому захворювання перебігало без локальних проявів чи ознак цитолізу [9]. На противагу тому, дослідники з Тайваню відмічають переважання у хворих загальноінтоксикаційної симптоматики (гарячка, остуда, головний біль, міальгія, артралгія, нездужання), а також кашлю, нудоти, блювання, діареї, болю в горлі. Лише у незначній частки хворих було виявлено гепатомегалію (4,8 %) і жовтяницю (2,4 %) [10, 11]. Дані щодо особливостей клінічного перебігу Ку-гарячки на теренах нашої держави на сучасному етапі відсутні, що і зумовило проведення наших досліджень.

Мета досліджень: проаналізувати особливості клінічного перебігу захворювання у хворих на гостру Ку-гарячку, у яких були симптоми ураження печінки.

Матеріали і методи дослідження.

Обстеженню підлягали пацієнти із неверифікованими інфекційними захворюваннями, що маніфестували у дебюті гарячковими станами і симптомами ураження печінки продовж перебування їх на стаціонарному лікуванні в інфекційних відділеннях РЦЛ. Після отримання інформованої форми згоди хворого, проводився збір клінічного та епідеміологічного анамнезу, відбір сироваток крові. Обстеження хворих проведено з використанням загальноклінічних, біохімічних, інструментальних методів. Верифікацію діагнозів здійснювали в ІФА шляхом детекції IgM до *S. burnetii* в парних сироватках крові хворих («PanBio», Австралія).

Результати дослідження та їх обговорення. За даними синдромального нагляду за інфекційними хворими із нез'ясованими гарячками, які перебували на стаціонарному лікуванні, за 5 років спостережень у чотирьох західноукраїнських областях було верифіковано 341 випадків гострої Ку-гарячки. Аналіз клінічної маніфестації захворювань дозволив виділити підгрупу хворих у кількості 87 (25,5±2,4%) серопозитивних до збудника Ку-гарячки, у яких були симптоми, що свідчили про гепатобіліарні розлади. Середній вік хворих у цій підгрупі становив 22,9 років (5-70 років). Серед них не було виявлено достовірної різниці у розподілі за статевою ознакою, лише незначно переважали особи чоловічої статі (52,9±5,4 %). При аналізі групи пацієнтів за професійними і побутовими ознаками

виявлено значну частку інфікованих посеред організованих дитячих, підліткових груп та молоді (43,7±5,3 %), а також різноробочих (26,4±4,7 %), непрацюючого населення (25,3±4,7 %). У 64,4±5,1% випадків хворі проживали у сільській місцевості. У більшості випадків початок хвороби був несподіваним, коли раптом піднімалася температура тіла до 38,5 - 39,5 °С.

Основна група хворих звернулася за медичною допомогою на 3-5 день хвороби, коли до гіпертермічної реакції приєднався больовий синдром (головний, дифузний м'язовий біль) і з'явилися диспепсичні ознаки. При первинному лікарському огляді були виставлені діагнози «Вірусний гепатит» (51,9±5,4 %), «Вірусний гепатит А» (16,1±3,9 %), «ГРВІ. Лихоманка невідстановленої етіології» (14,9±3,8 %), а також у поодиноких випадках: «Лептоспіроз» (2), «Гострий апендицит» (1), «Жовтяниця нез'ясованої етіології» (1), «Хронічний бронхіт» (1), «Катаральна ангіна» (1).

У момент госпіталізації у більшості хворих відмічалася тенденція до зниження температури тіла до 37,2-38,0 °С, а прояви ураження інших систем і органів зумовили зміну діагнозів зі зростанням частки вірусних гепатитів та ендемічних природно осередкових інфекцій: «Вірусний гепатит» (36), «Вірусний гепатит А» (35), «ГРВІ. Лихоманка невідстановленої етіології» (4), «Хронічний гепатит» (3), «Вірусний гепатит? Геморагічна лихоманка з нирковим синдромом?» (2), «Вірусний гепатит? Гострий бронхіт?» (1), «Вірусний гепатит. Лептоспіроз?» (1),

«Геморагічна лихоманка з нирковим синдромом? Лептоспіроз?» (1), «Гострий апендицит» (1), «Жовтяниця нез'ясованої етіології» (1), «Аутоімунний гепатит» (1), «Гепаторенальний синдром» (1).

У більшості хворих температура тіла була ремітуючою і нормалізувалася до 8 дня хвороби, але у 7 пацієнтів було відзначено двоххвилову гарячку.

Слід зазначити поліморфізм клінічної маніфестації, коли у хворих домінував один з клініко-біохімічних синдромів ураження печінки, або синдроми виникали одночасно чи в певній послідовності.

У більшості хворих мали місце цитолітичні прояви синдрому гепатиту від перших днів хвороби, що клінічно маніфестували астенизацією, втратою апетиту, головним болем, головокружінням, зростанням коефіцієнта Де Рітиса вище 1,33. Досить типовою була локалізація головного болю – у лобно-скроневій та ретроорбітальній ділянках, а в 11 хворих зазначали локальний біль над очима.

За клінічними та лабораторними індикаторами клініко-біохімічних синдромів ураження печінки у 86 хворих були виявлені мезенхімально-запальні ознаки (гепатомегалія, артралгія, еритема, міальгія, біль у животі).

Значно менша частка хворих мала прояви гепато-целюлярної недостатності (підшкірні крововиливи, кровоточивість ясен, крововилив у склери) – 21 хворий; холестатичний синдром (свербіж) – у 2 пацієнтів, та синдром порто-кавального шунтування (спленомегалія) – у 1 хворого.

Це була група хворих з тяжким перебігом хвороби, переважно літнього віку, що мали в анамнезі раніше перенесені хвороби, які супроводжувалися ураженням печінки (10), нирок (5), ендокринної системи (1). В одному випадку у хворого з діагнозом «Токсичний гепатит. Гепаторенальна недостатність» хвороба завершилася летально.

Одним із вагомих симптомів ураження печінки вважається жовтяниця, на підставі чого ми розділили хворих на дві підгрупи: тих, які мали жовтяницю (82 особи) і тих, у кого ураження печінки не супроводжувалося візуально жовтяницею (5 осіб).

У всіх хворих на Ку-гарячку із жовтяничними формами хвороби за даними комплексного клінічного та лабораторного обстеження були виявлені класичні ознаки цитолітичного, мезенхімально-запального та гепатоцелюлярного синдромів, крім цього у всіх уражених були певні диспептичні розлади (нудота, блювання, пронос чи

закреп). Слід зазначити, що за даними біохімічно-лабораторного обстеження синдром цитолізу підтверджено лише в 22 випадках, де відзначалося значне зростання АсАТ (коефіцієнт Де Рітиса $\geq 1,33$). В одному із випадків до гепатобіліарних розладів приєдналися симптоми холестазу та портокавального шунтування.

Також встановлено, що синдроми гепатиту супроводжувались й іншими системними ураженнями (рис. 1).

Розлади зору: візуальні дисфункції, фотофобії, ретроорбітальний біль, кон'юнктивіт мали 20 хворих, розлади зору та ураження респіраторного тракту (кашель, фарингіт, риніт, пневмонія) відзначалися у 9 пацієнтів. Ще у 6 осіб були лише ураження респіраторного тракту; розлади зору та ураження нервової системи (ригідність потиличних м'язів) – у 1 хворого.

У пацієнтів із безжовтяничним перебігом Ку-гарячки також виявлено інші ознаки ураження печінки та системні розлади. Окрім симпто-

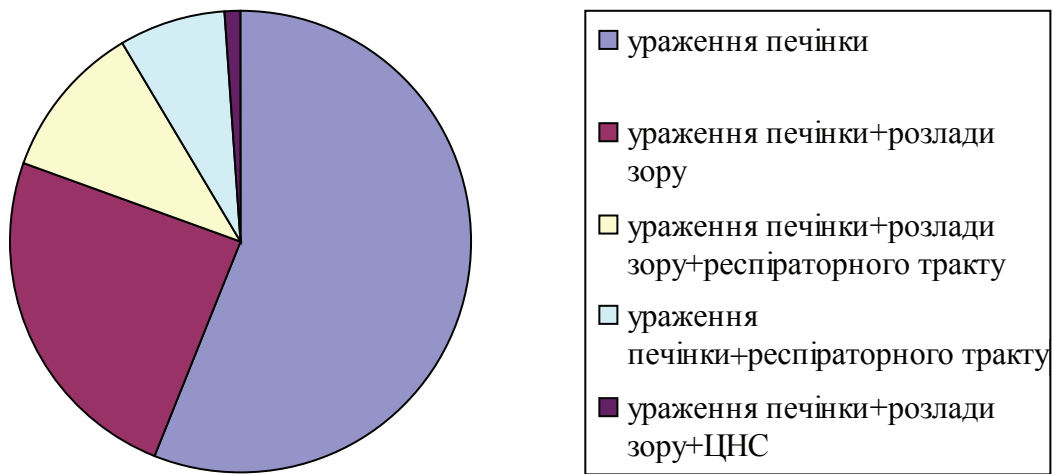


Рисунок 1. Синдромальні комплекси у хворих на Ку-гарячку, що супроводжувалася жовтяницею

мів цитолізу, мезенхімально-запальних проявів у 2 хворих були нудота і блювання, риніт і кашель. В одного із пацієнтів були симптоми холестазу (свербіж), диспепсії та гепато-целюлярної недостатності у вигляді порушень зсідання крові (підшкірний крововилив) без типової для цього синдрому жовтяниці. У решти хворих ознаки диспепсії супроводжувалися диспепсичними (1), респіраторними (1) проявами, ураженням органу зору (кон'юнктивіт – 1). Зростання рівня коефіцієнта Де Рітіса у безжовтяничних пацієнтів виявлено у 3 випадках, що додатково підтверджує цитоліз без візуалізації жовтяниці.

Опираючись на клінічні методи обстеження та біохімічні лабораторні дослідження крові, були виставлені такі заключні діагнози: «Вірусний гепатит А» (51), «Гострий неуточнений гепатит» (22), «Вірусний гепатит В» (5)

«Хронічний гепатит» (5), «Вірусний мікст-гепатит В+А, жовтянична форма, затяжний перебіг. «Гострий бронхіт» (1) та «Токсичний гепатит» (1).

Висновки

1. Ку-гарячка продовжує залишатися актуальним інфекційним захворюванням людей у західноукраїнському регіоні, що повинно враховуватися при проведенні диференціальної діагностики.
2. Серед розмаїтих клінічних синдромальних комплексів, яким маніфестує Ку-гарячка, синдром гепатиту є провідним, про що свідчить виявлення його у $25,5 \pm 2,4$ % хворих з верифікованою Ку-гарячкою.
3. Синдром гепатиту при Ку-гарячці переважно маніфестує жовтяничними формами і у значній частині випадків супроводжується поліорганною і полісистемною симптоматикою.

Література

1. Q Fever in France, 1985–2009 / D. Frankel, H. Richet, A. Renvoisé, D. Raoult // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – Vol.17, №3. – P.350-356.
2. Клиника и показатели неспецифической резистентности при лихорадке Ку / С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Н.Б. Касимова [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2010. – №6. – С. 38-42.
3. Sekeyova Z. Phylogeny of Rickettsia spp. inferred by comparing sequences of 'gene D', which encodes an intracytoplasmic protein / Z. Sekeyova, V. Roux, D. Raoult // *Int J Syst Evol Microbiol.* – 2001. – Vol.51. – P. 1353-1360.
4. Complete genome sequence of Coxiella burnetii / R. Seshadri, I.T. Paulsen, J.A. Eisen [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* – 2003. – Vol.100. – P.5455-5460.
5. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство : в 2 т. – Т. II / под ред. проф. В.В. Долгова, проф. В.В. Меньшикова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 808 с.
6. Honarmand H. Q Fever: An Old but Still a Poorly Understood Disease : Review Article / H. Honarmand. – Iran, Rash, Hindawi Publishing Corporation, 2012. – 8 p.
7. Acute hepatitis associated with Q fever in a man in Greece: a case report / M. Pape, A. Xanthis, A. Hatzitolios [et al.] // *Journal of Medical Case Reports* – 2007. – Vol.1, №154. – P.1-3.
8. Two cases of acute hepatitis associated with Q fever / M. Yeşilyurt, S. Kılıç, B. Gürsoy [et al.] // *Mikrobiyol Bul.* – 2012. – Vol.46, №3. – P.480-487.

9. Hepatitis as unique manifestation of Q fever: clinical and epidemiologic characteristics in 109 patients / M.J. Romero-Jiménez, I. Suárez-Lozano, M. J. Fajardo [et al.] // *Enferm Infecc Microbiol Clin.* – 2003. – Vol.21 (4). – P.193-195.].

10. Acute Q Fever Hepatitis in Patients with and without Underlying Hepatitis B or C Virus Infection / C.-H. Lai, C. Chin, H.-C. Chung [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 2007. – Vol.45. – P.52-59.

11. Acute hepatitis with or without jaundice: a predominant presentation of acute Q fever in southern Taiwan / K. Chang, J.J. Yan, H.C. Lee [et al.] // *J Microbiol Immunol Infect.* – 2004. – Vol. 37, №2. – P. 103-108.