

## УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ВІРУСНИЙ КЛІЩОВИЙ ЕНЦЕФАЛІТ

Н.О. Виноград<sup>1</sup>, З.П. Васишин<sup>1</sup>, О.О. Юрченко<sup>2</sup>, Л.П. Козак<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

<sup>2</sup>ДУ «Український науково-дослідний протичумний інститут імені І.І. Мечникова МОЗ України», м. Одеса, Україна.

**Зв'язок з авторами:** Виноград Наталія Олексіївна, д.мед.н., професор, завідувач кафедри епідеміології ЛНМУ ім. Данила Галицького; тел.: +380676760212; e-mail: kaf\_epidemiology@lviv.meduniv.ua

Викладено основні патогенетичні характеристики ураження печінки у хворих на вірусний кліщовий енцефаліт (ВКЕ) за даними вітчизняних і зарубіжних авторів. Описані результати обстеження хворих на сезонні гарячкові стани, серед яких виявлено 76 пацієнтів з ВКЕ. Проаналізовано 8 випадків захворювань, які маніфестували симптомами ураження печінки. У трьох хворих була встановлена моноінфекція ВКЕ, у чотирьох – мікст-інфекція вірусом ВКЕ і бореліями, а в одному випадку – вірусом ВКЕ і хантавірусами. Синдром гепатиту клінічно проявлявся збільшенням печінки та її болючістю, а також змінами біохімічних показників крові. Лише в одному випадку виникли симптоми ураження центральної нервової системи на другій хвилі гарячки.

**Ключові слова:** вірусний кліщовий енцефаліт, гепатологічні прояви.

## ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ

Н.А. Виноград<sup>1</sup>, З.П. Васылышин<sup>1</sup>, О.А. Юрченко<sup>2</sup>, Л.П. Козак<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, г. Львов, Украина

<sup>2</sup>ГУ «Украинский научно-исследовательский противочумный институт им. И.И. Мечникова МЗ Украины», г. Одесса, Украина

Изложены основные патогенетические характеристики поражения печени у больных ВКЭ за данными отечественных и зарубежных авторов. Представлены результаты обследования больных сезонными лихорадочными заболеваниями, среди которых выявлено 76 пациентов с вирусным клещевым энцефалитом (ВКЭ). Проанализировано 8 случаев заболеваний, которые манифестировали симптомами поражения печени. У трех больных была установлена моноинфекция ВКЭ, у четырех – микст-инфекция вирусом ВКЭ и боррелиями, а в одном

случае – вирусом ВКЭ и хантавирусами. Синдром гепатита клинически проявлялся увеличением печени и ее болезненностью, а также изменениями биохимических показателей крови. Лишь в одном случае возникли симптомы поражения центральной нервной системы на второй волне лихорадки.

**Ключевые слова:** Вирусный клещевой энцефалит, гепатологические проявления

## LIVER DAMAGE IN PATIENTS WITH TICK-BORNE ENCEPHALITIS

N.A. Vynograd<sup>1</sup>, Z.P. Vasylyshyn<sup>1</sup>, O.O. Yurchenko<sup>2</sup>, L.P. Kozak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

<sup>2</sup>State institution «I.I. Mechnikov Ukrainian Anti-Plague Research Institute of Ministry of Health of Ukraine», Odesa, Ukraine

The main pathogenic characteristics of liver damage in patients with tick-borne encephalitis based on the data of native and foreign authors have been presented. Laboratory tests and clinical examination performed for the patients with seasonal fever states have been described. Among them, 76 patients with viral tick-borne encephalitis have been identified. Eight cases of diseases ( $11.6 \pm 1.2\%$ ) manifested by symptoms of liver damage have been analyzed. Three patients had a monoinfection with the virus of tick-borne encephalitis; four had a mixed infection with the virus of tick-borne encephalitis and *Borrelia*, and one case was with the virus of tick-borne encephalitis and hantaviruses.

Initial diagnoses were «Viral Hepatitis A» in five ( $62.5 \pm 17.1\%$ ) cases and «Hepatitis of unknown etiology» – in three patients ( $37.5 \pm 17.1\%$ ).

Hepatitis syndrome was clinically manifested by liver enlargement and its tenderness, as well as modifications in biochemical parameters of the blood.

Clinical picture of damage to the digestive tract included generalized intoxication syndrome in all patients and was manifested by loss of appetite, nausea, abdominal pain, vomiting, and one case of diarrhea. On palpation, there was liver enlargement and tenderness in all patients. Jaundice of the sclera and the skin was observed. A sign of hepatic parenchyma damage was elevation of ALT and AST levels in all patients with tick-borne encephalitis. In the group of patients with monoinfection of tick-borne encephalitis indices were the following: total bilirubin - 46-82  $\mu\text{mol} / \text{l}$ ; ALT - 0.6-1.9  $\mu\text{mol} / \text{l-hour}$ , AST - 0.5-1.2  $\mu\text{mol} / \text{l-hour}$ , alkaline phosphatase - 80-94 units / l, thymol test - 6-8.2 units. Patients with combined infection of tick-borne encephalitis and *Borrelia* had similar quantitative manifestations. Seven patients ( $87.5 \pm 11.7\%$ ) had a one-wave fever, and a patient with a mixed infection of tick-borne encephalitis and hantavirus ( $12.5 \pm 11.7\%$ ) had a two-wave fever. This patient subsequently developed the clinical signs of severe damage to the central nervous system, manifested by vertigo,

changes in mental condition, coma and stupor, combined with anuria. The patient died on the 15<sup>th</sup> day of illness.

All patients noted marked headache and malaise, and two ( $25.0 \pm 15.3\%$ ) of them – retro-orbital pain.

Analysis of the data showed that males prevailed in the group of patients with hepatobiliary disorders ( $87.5 \pm 11.7\%$ ), the average age was 28 years, the youngest patient was 13 years old, and the oldest was 60 years old. Half of the patients with tick-borne encephalitis lived in rural areas; the other half lived in cities. Having studied the circumstances, which contributed to infection, it was found that none of the patients had a tick bite in anamnesis, and only one patient consumed raw milk and dairy products; ( $62.5 \pm 17.1\%$ ) patients often rested, gathered berries and mushrooms in the forest. Some patients were residents of the mountain zone, and some – of plain regions in equal proportions.

**Key words:** tick-borne encephalitis, hepatic manifestations

**Вступ.** Вірусний кліщовий енцефаліт (ВКЕ) – ендемічне природно-осередкове захворювання, що підлягає епідеміологічному нагляду в Україні як особливо небезпечна інфекція. Збудник ВКЕ належить до родини *Flaviviridae* і представлений трьома серотипами: далекосхідним, сибірським і західним або європейським [1, 2, 3], – і всі три серотипи циркулюють у природних осередках на території нашої держави з переважанням останнього зазначеного серотипу. Клінічна маніфестація ВКЕ визначається серотипом збудника, хвороба може перебігати з ураженням нервової системи або без таких проявів. У більшості випадків в Україні переважають легкі субклінічні варіанти ВКЕ без неврологічних симптомів [4, 5].

Клінічна маніфестація ВКЕ є поліморфною з ураженням різних систем та органів. Ще на початку вивчення проблеми ВКЕ, у 30-х роках минулого сторіччя, дослідники виявляли поліорганні ураження при ВКЕ і тоді було

запропоновано виділяти неврологічну і вісцеральну форми хвороби [6, 7, 8], а З.Л. Лур'є у 1944 р. – шлунково-кишкову форму ВКЕ [9].

Окрім ураження центральної та периферійної нервової системи, було описано клінічну маніфестацію ВКЕ, що супроводжувалася в гострому періоді хвороби ураженнями серцево-судинної системи (тахікардія, гіпотонія, синусова брадікардія, аритмія, деформація комплексу QRS, приглушеність тонів) [10, 11, 12]; органів дихання (катаральні ураження верхніх дихальних шляхів, ранні пневмонії) [13]; травного тракту (анорексія, блювання, ентероколіт, збільшення печінки і порушення її функцій) [14]; нирок (протеїнурія, гематурія, циліндрурія); інших органів і систем [15, 16].

Встановлено, що при вісцеральній формі ВКЕ найчастіше виникали ураження травного тракту, особливо при аліментарному зараженні збудником ВКЕ [17]. Автори відзначали, що в багатьох випадках вісцеральна фа-

за не переходила в неврологічну (церебральну), що, як показали подальші дослідження, залежало від ряду обставин, зумовлених серотипом і вірулентністю штамів вірусів ВКЕ і станом інфікованого організму людини [18, 19].

Експериментальні дослідження на різних моделях ВКЕ *in vivo* дозволили встановити, що вірус має виражений вісцеротропізм до дериватів усіх трьох зародкових листків: ектодермального (центральної й периферійної нервової системи, плоского епітелію порожнини рота), ентодермального (залоз зовнішньої та внутрішньої секреції, гіпофізу, епіфізу, мозкового шару наднирників), мезодермального (гладких і смугастих м'язів, ретикуло-ендотеліальної системи, остеобластів, остеоцитів) [20, 21, 22].

Гістопатологічну картину уражень у випадку летальних завершень ВКЕ описав Зільбер Л.А. (1945). У разі тяжких форм ВКЕ селезінка при мікроскопії мала ознаки помірної гіперплазії, а у печінці, нирках, серці спостерігалися явища паренхіматозного переродження.

У печінці, окрім того, постійно спостерігалася незначна жирова дегенерація паренхіми [23, 24].

Вивчення патогенетичних особливостей розвитку ВКЕ виявило, що вірус ВКЕ з'являється в кровотоці вже через декілька годин після інюкуляції – резидуальна фаза вірусемії, але швидко зникає і не виявляється до моменту завершення ранньої вісцеральної фази. Реплікація збудника відбувається безпосередньо в місці інюкуляції (вхідних воротах інфекції),

яким може бути підшкірна клітковина або епітелій травного тракту, а після гематогенної дисемінації – в периферійних лімфатичних вузлах, уражених органах і системах, у тому числі в печінці. При цьому у хворих відсутні симптоми захворювання, що свідчили б про інфекційний процес в організмі.

Друга фаза вірусемії зумовлена виходом збудника з уражених тканин і маніфестує загальноінтоксикаційним синдромом і симптомами ураження органів і систем, де відбувалася реплікація вірусу, але при цьому відсутні патогномонічні симптоми [17].

Ураження травного тракту в гострій фазі ВКЕ вперше описав А.Г. Панов у 1938 році, де посеред інших симптомів зазначив збільшення печінки та її болючість при пальпації [6]. У подальшому інші дослідники у різних регіонах також описували симптоми ураження печінки у хворих на ВКЕ, частота виявлення яких коливалася від 9% [17, 25] у Татарстані до майже тотальної у всіх хворих в Удмурдії [26] і Східному Сибіру [27].

Протас І.І. і Вотяков В.І. (1965) при вивченні гепатологічних проявів ВКЕ у хворих на території Білорусії зазначали, що збільшення печінки частіше спостерігається при аліментарному зараженні [28]. За даними Слюсарєва Ф.М. (1963), частота ураження печінки вірусом ВКЕ на Закарпатті була вищою у дітей, ніж у дорослих [29].

Вивчення функціонального стану печінки у хворих на ВКЕ показало порушення вуглеводного і білкового обміну [30, 31], зниження антитоксичної функції печінки [17], протромбіново-

го індексу [15]. Більшість авторів відзначають зростання показників АлАТ і АсАТ. Так, Misić-Majerus L. і спіавт. (2005), виявили у 22% хворих на ВКЕ зростання у 2-3 рази АлАТ і АсАТ при нормальних показниках білірубіну і лужної фосфатази [32].

За даними Daniluk J. і спіавт. (1996), у хворих на ВКЕ у 7,5% була жовтяниця і 20% – гепатомегалія. Підвищення АлАТ мало місце в 11,25% хворих, у 13,75% – АсАТ, у 8,75% – білірубіну, тоді як протромбіновий індекс не був змінений [14].

**Мета досліджень:** проаналізувати прояви ураження печінки у хворих на ВКЕ з визначенням їх соціально-демографічних характеристик і потенційних обставин інфікування.

**Матеріали та методи дослідження.** Обстеженню підлягали хворі інфекційних стаціонарів, які були госпіталізовані з приводу гарячкових станів нез'ясованої етіології, при отриманні їх добровільної інформованої згоди і якщо клінічні прояви хвороби відповідали стандарту визначення випадків захворювань відповідно до мети дослідження. Парні сироватки крові хворих досліджували в ІФА на наявність IgM і IgG до збудників природно осередкових захворювань, у тому числі й до ВКЕ. Формування клініко-епідеміологічної бази хворих здійснювали з використанням анкет закрито-відкритого типу. Статистичне оброблення здійснено з використанням пакета програм "Statistica+" і "Microsoft Excel 2010".

**Результати дослідження та їх обговорення.** Антитіла класу IgM до збудника ВКЕ у діагностичних титрах

було виявлено в сироватках крові 76 осіб, що складало (11,6±1,2)% від усіх обстежених, яких госпіталізували з приводу сезонних гарячкових станів, із них восьмеро мали симптоми ураження печінки. Подальше серологічне обстеження хворих виявило, що лише троє з симптомами ураження печінки мали моноінфекцію ВКЕ, тоді як у решти були виявлені в діагностичних титрах антитіла до інших збудників природно осередкових інфекцій. Змішане інфікування ВКЕ і бореліями встановлено у чотирьох пацієнтів, а в одного хворого було поєднане інфікування ВКЕ і хантавірусами.

Усі пацієнти відзначали виражений біль голови та нездужання, двоє (25,0±15,3%) з них – ретроорбітальний біль.

Зниження артеріального тиску в гострому періоді ВКЕ реєструвалося у трьох пацієнтів; у половини хворих відзначали крововиливи на місці венепункцій та кон'юнктивіт, а також підшкірні (2) і крововиливи в склери (2). У всіх пацієнтів відзначали зміни функції нирок. У двох була альбумінурія, гематурія, ізостенурія; інші поєднання були по одному випадку: альбумінурія, гематурія, циліндрурія; гематурія, циліндрурія; альбумінурія, циліндрурія; альбумінурія, гематурія. У (37,5±17,1)% відзначалися ураження респіраторного тракту, що проявлялося кашлем, ознаками фарингіту і, в одному випадку, розвитком пневмонії.

Вісім пацієнтів ((11,6±1,2) %) при поступленні мали ознаки ураження системи травлення, в тому чис-

лі, печінки. Первинними діагнозами були «Вірусний гепатит А?» у п'яти ((62,5±17,1)%) випадках, «Гепатит нез'ясованої етіології» – у трьох ((37,5±17,1)%) пацієнтів.

Ураження травного тракту на фоні загально-інтоксикаційного синдрому в усіх пацієнтів клінічно проявлялося втратою апетиту, нудотою, болями в животі, блювотою; в одного ще й проносом. При пальпації у всіх хворих відзначалося збільшення печінки, болючість при пальпації; об'єктивно спостерігалась жовтушність склер і шкірних покривів. Сім пацієнтів ((87,5±11,7)%) мали однохвильову гарячку, а у хворого з мікст-інфекцією ВКЕ і хантавірусів ((12,5±11,7)%) була двохвильова гарячка. У цього хворого у подальшому приєдналися клінічні ознаки тяжкого ураження центральної нервової системи, що проявлялося головокружінням, зміною психічного стану, комою і ступором, які у часі співпали з анурією. Пацієнт помер на 15 день хвороби.

Свідченням ураження печінкової паренхіми було підвищення рівня амінотрансфераз (АлАТ і АсАТ) у всіх хворих на ВКЕ. У групі хворих з моноінфекцією ВКЕ показники коливалися в межах: загальний білірубін – 46-82 мкмоль/л; АлАТ – 0,6-1,9 мкмоль/л-год, АсАТ – 0,5-1,2 мкмоль/л-год, лужна фосфатаза – 80-94 од/л, тимолова проба – 6-8,2 од. Подібні кількісні прояви мали хворі й з поєднаним інфікуванням збудником ВКЕ і бореліями.

У хворого з мікст-інфекцією вірусами ВКЕ і хантавірусами при лабо-

раторному обстеженні встановлено: загальний білірубін – 283 мкмоль/л, прямий білірубін – 180 мкмоль/л, непрямий білірубін – 103 мкмоль/л; АлАТ – 3,2 мкмоль/л-год, АсАТ – 1,5 мкмоль/л-год, лужна фосфатаза – 119 од/л, тимолова проба – 18,4 од, сечовина – 4,6 ммоль/л, креатинін – 176 ммоль/л.

Аналіз бази даних показав, що (87,5±11,7)% з групи хворих, які мали ураження гепатобіліарної системи, були особи чоловічої статі, середній вік становив 28 (13-60) років. Половина хворих на ВКЕ проживали у сільській місцевості, інша половина – у містах. При вивченні обставин, які сприяли інфікуванню встановлено, що у жодного пацієнта в анамнезі не було укусу кліща і лише один хворий споживав сире молоко та молокопродукти; ((62,5±17,1)%) хворих часто відвідували ліс з метою відпочинку, збору ягід та грибів. Половина ((50,0±17,8)%) пацієнтів були мешканцями гірської клімато-географічної зони, друга частина – рівнинної.

**Висновки.** Отже, ВКЕ маніфестує не лише ураженнями нервової системи, але й на нашій території мають місце захворювання, що маніфестують ураженнями печінки. Це вимагає під час проведення диф-діагностики враховуватися лікарями первинної і вторинної ланки надання медичної допомоги. Також слід враховувати можливість поєданого інфікування людей декількома збудниками природно-осередкових інфекцій, що змінює клінічну

маніфестацію захворювань.

## Література

1. Mansfield K. L. et al. Tick-borne encephalitis virus – a review of an emerging zoonosis // *Journal of General Virology*. – 2009. – Т. 90. – N 8. – P. 1781-1794.
2. Bogovic P., Strle F. Tick-borne encephalitis: a review of epidemiology, clinical characteristics, and management // *World Journal of Clinical Cases: WJCC*. – 2015. – Т. 3. – N 5. – P. 430.
3. Hrnjaković-Cvjetković I. et al. Tick-borne encephalitis virus infection in humans // *Medicinski preglod*. – 2016. – N 69. – Т. 3-4. – P. 93-98.
4. Виноград Н. О. Клініко-епідеміологічні особливості вірусного кліщового енцефаліту на сучасному етапі / Н. О. Виноград, З. П. Васишин // *Сучасні інфекції*. – № 3. – 2010. – С. 8-11.
5. Виноград Н. О. Клінічний перебіг кліщового енцефаліту на заході України / Н. О. Виноград, З. П. Васишин, Л. П. Козак // *Зб. наук. праць Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України «Сучасні аспекти військової медицини»*, Київ. – Випуск 14. – 2009. – С. 516-517.
6. Панов А. Г. Клиника весенне-летних энцефалитов // *Невропатология и психиатрия*. – № 7 (6). – 1938. – С. 18-32.
7. Шаповал А. Н. Резидуальные явления у переболевших весенне-летним энцефалитом / А. Н. Шаповал, И. С. Глазунов // *Невропатология и психиатрия* – № 1-2. – 1940. – С. 38-41.
8. Куимов Д. Т. К клинике атипичных и редких синдромов при клещевом энцефалите // *Тр. Новосибир. гос. мед. ин-та*. – Т. 38. – 1961. – С. 109-121.
9. Лурье З. Л. Материалы к клинике острого периода клещевого энцефалита // *Невропатология и психиатрия*. – № 2. – 1944. – С. 28-34.
10. Kleiter I. et al. Autonomic involvement in tick-borne encephalitis (TBE): report of five cases // *European journal of medical research*. – 2006. – Т. 11. – N 6. – P. 261.
11. Tesarová J. et al. Cardiac diseases in patients with tick-borne encephalitis // *Giornale di malattie infettive e parassitarie*. – 1966. – Т. 18. – N 11. – P. 803.
12. Duppenhaler A., Pfammatter J. P., Aebi C. Myopericarditis associated with central European tick-borne encephalitis // *European journal of pediatrics*. – 2000. – Т. 159. – N 11. – P. 854-856.
13. Кроль М. Б. Весенне-летний (таежный) энцефалит: Руководство по неврологии. – М., 1940. – Т. 5. – Вып. 2. – С. 807-817.
14. Daniluk J. et al. Analysis of selected parameters of damage to the liver during the course of tick-borne encephalitis // *Polski tygodnik lekarski (Warsawa, Poland)*: 1960). – 1996. – Т. 51. – N 23-26. – P. 324-325.
15. Arnež M., Avšič-Županc T., Ružič-Sabljić E. Acute myositis associated with the initial phase of tick-borne encephalitis // *Journal of Clinical Virology*. – 2011. – Т. 51. – N 4. – P. 276-278.
16. Kniaz'kova A. I. Eye lesions in tick-borne encephalitis // *Oftalmologičeskii žurnal*. – 1972. – Т. 27. – N 1. – P. 42-45.
17. Иерусалимский А. П. Клещевой энцефалит: Руководство для врачей. – Новосибирск, 2001. – 359 с.
18. Борисов В. А. и др. Особенности течения клещевого энцефалита в зависимости от генотипа вируса // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2001. – Т. 27. – № 3.
19. Толоконская Н. П., Казакова Ю. В., Проворова В. В. Значение исходного статуса пациентов в течении клещевого энцефалита и его прогнозе // *Инфекционные болезни*. – 2007. – Т. 5. – № 2. – С. 42-47.
20. Albrecht P. Pathogenesis of Experimental Infection with Tick-borne Encephalitis Virus // *Biology of Viruses of the Tick-borne Encephalitis Complex*. – Praha, 1962. – P. 247-257.

21. Погодина В. В. Новые материалы по патогенезу клещевого энцефалита // Проблемы нейровирусных инфекций. – К., 1965. – С. 139-141.
22. Málková D. et al. Cellular Changes in the White Gell Count, Regional Lymph Node and Spleen during Infection with the Tick-Borne Encephalitis Virus in Mice // ActaVirologica. – 1961. – Т. 5. – N 2. – P. 101-111.
23. Zilber L. A. Spring (spring-summer) epidemical tick-borne encephalitis // Arch Biol Nauk. – 1939. – Т. 56. – N 2. – P. 9-37.
24. Зильбер Л. А. Эпидемические энцефалиты. – М.: Медгиз, 1945. – 255 с.