

Ходак Л.А.¹, Браилко В.И.¹, Дейнека Н.Г.²¹Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина²Областная детская инфекционная клиническая больница, г. Харьков, Украина

Цитомегаловирусный гепатит у детей

For cite: Zdorov'e rebenka. 2018;13(Suppl 1):S95-S99. doi: 10.22141/2224-0551.13.0.2018.131188

Резюме. В статье приводится анализ структуры вирусных гепатитов у детей, среди которых цитомегаловирусный (ЦМВ) гепатит как моноинфекция диагностирован у 8 (3,4 %) детей, микст-инфекция — у 10 (4,3 %) больных. Представлены клинические наблюдения ЦМВ-гепатита у детей разного возраста, демонстрирующие различные варианты течения: острый ЦМВ-гепатит, закончившийся выздоровлением у 12-летнего ребенка, и первично-хронический у 5-месячного ребенка.

Ключевые слова: цитомегаловирус; дети; гепатит

Введение

Острые и хронические гепатиты относятся к широко распространенным и социально значимым инфекционным заболеваниям. Внедрение в клиническую практику современных высокочувствительных методов лабораторной диагностики (иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция (ПЦР)) позволяет уточнить этиологическую структуру гепатитов. Наиболее часто поражение печени обусловлено вирусными гепатитами (ВГ) (А, В, С, D, G, E) [1–4].

От 4,5 до 7 % составляют гепатиты неустановленной этиологии, что не исключает возможности появления новых гепатотропных вирусов [2].

Важную этиологическую роль в развитии ВГ играют герпесвирусы, среди которых отмечают цитомегаловирусные (ЦМВ) поражения печени [5–8]. Изменения со стороны печени включают холангит, гепатит, внутридольковый холестаз, цирроз печени (ЦП). На первом месте среди всех ЦП инфекционной природы у детей старше 1 месяца жизни находятся ЦП ЦМВ-этиологии [7]. ЦМВ-гепатит описан не только у иммунокомпрометированных лиц, но и у иммунокомпетентных больных [8–10]. Появляются сообщения об увеличении числа случаев ЦМВ-гепатита в последние годы [11].

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, ЦМВ-гепатит указан под кодом В 25.1. В зависимости от времени инфицирования ЦМВ плода или ребенка выделяют врожденный и приобретенный гепатит как с острым, так и хроническим течением.

Поражение печени является характерным для врожденной ЦМВ-инфекции и встречается у 40–63,3 % больных [2, 12]. Врожденный ЦМВ-гепатит всегда развивается как первично-хронический процесс. Поражение печени сочетается с другими пороками развития: атрезия желчевыводящих путей, формирование цирроза печени, поражение нервной системы, легких, почек [12, 13]. В этиологической структуре неонатальных гепатитов ЦМВ-этиология составляет до 40 % [14, 15]. К концу первого года жизни поражение печени при врожденной ЦМВ-инфекции отмечается редко — в 2 % случаев [7].

Приобретенный ЦМВ-гепатит может протекать в форме острой инфекции в структуре симптомокомплекса инфекционного мононуклеоза, как самостоятельное заболевание, заканчивается выздоровлением с полным восстановлением функционального состояния печени или первично-хроническим процессом [2, 7, 9, 14, 16].

Цель работы: провести анализ этиологической структуры ВГ у детей. Изучить клинические варианты течения ЦМВ-гепатита.

Материалы и методы

Этиологическая структура ВГ была изучена на материалах областной детской инфекционной клинической больницы (ОДИКБ) г. Харькова. В разработку были включены истории болезни 236 детей в возрасте от 1 мес. до 17 лет, находившихся на стационарном лечении за период 2013–2017 гг.

Обследование больных включало клиническое наблюдение, общий и биохимический анализы крови. Определение уровня трансаминаз методом Райтмана — Френкеля: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ); билирубина с фракциями, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), маркеров вирусных гепатитов (А, В, С, D), вирусов семейства герпесвирусов, энтеровирусов, аденовирусов, токсоплазмоза. Проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и других органов (головного мозга, сердца, почек).

Активность воспалительного процесса в печени оценивалась по показателям трансаминаз: минимальная — в 1,5–2 раза выше нормы, низкая — в 3–5, умеренная — до 9 и высокая — в 10 раз и более выше.

Результаты и обсуждение

Анализ этиологической структуры ВГ у детей показал, что ведущее место занимает ВГА (38,1 %), острый гепатит В и хронический гепатит В составили 13,6 и 15,7 % соответственно. У одного ребенка диагностирован хронический гепатит В + D. Хронический гепатит С отмечался у 22 (9,3 %) пациентов (рис. 1).

Этиологическая структура ВГ не исчерпывалась известными гепатотропными патогенами, и у 18 (7,6 %) детей результаты лабораторных методов этиоверификации были отрицательными.

Гепатиты уточненной этиологии в основном были представлены моно- или микст-герпесвирусной инфекцией, которую диагностировали у 15 (6,4 %) больных.

Гепатит, обусловленный вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ), отмечался у 3 детей, вирусом герпе-

са человека 6-го типа (ВГЧ-6) — у 1 ребенка. У 11 диагностирована микст-инфекция: ВЭБ + токсоплазма — у 1 ребенка, ВЭБ + ЦМВ — у 3, ЦМВ + ВГЧ-6 — у 3, ЦМВ + токсоплазма — у 1, ВГВ + ЦМВ — у 2, ВГС + ЦМВ — у 1 ребенка. Во всех случаях отмечалась активность ЦМВ-инфекции.

В возрасте до 1 года было 2 ребенка, от 2 до 4 лет — 4, от 5 до 9 лет — 3, 10–14 лет — 4 и старше 15 лет — 2 детей.

Отдельную группу — 8 (3,4 %) случаев составили пациенты с ЦМВ-гепатитом. До 1 года ЦМВ-гепатит диагностирован у 3, старше 10 лет — у 5 детей.

У одного ребенка отмечался врожденный хронический ЦМВ-гепатит, сочетавшийся с поражением центральной нервной системы, у другого — с поражением желчевыводящих путей (атрезия).

Приобретенный ЦМВ-гепатит диагностирован у 6 детей. У 4 — манифестный гепатит, закончившийся выздоровлением; у 2 больных — приобрел хроническое течение.

Диагноз ЦМВ-гепатита основывался на следующих критериях:

- клиничко-анамнестические данные;
- отрицательные результаты обследования на маркеры вирусных гепатитов (А, В, С, D, G, E), герпесвирусных инфекций (ВПГ 1/2, ВЭБ, ВГЧ-6), аденовирус, энтеровирусы, токсоплазму;
- при врожденной ЦМВ-инфекции, обнаружение маркеров инфекции у матери;
- обнаружение anti-CMV IgM, anti-CMV IgG + IGA IgG;
- обнаружение копий ДНК CMV в крови методом ПЦР (более 5 копий ДНК CMV/10⁵ клеток);
- нарастание титра IgG в динамике (через 10–14 дней);
- биохимические признаки активного гепатита более 6 мес. — при хроническом ЦМВ-гепатите;
- УЗИ печени.

Представлены клинические наблюдения, иллюстрирующие различные варианты течения ЦМВ-гепатита.

Ребенок С. (история болезни № 5234), 5 мес., поступил в ОДИКБ г. Харькова 18.06.2013 на 3-й день заболевания с диагнозом «острая респираторная инфекция (фарингит). Кишечная инфекция?». Заболел остро, когда отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр, умеренные катаральные явления, сыпь на коже.

Из анамнеза жизни известно: ребенок от 1-й доношенной беременности, 1-х родов, родился с массой 3200 г. Состояние ребенка с рождения относительно удовлетворительное. До 3 мес. находился на грудном вскармливании. В течение последнего месяца мать отмечала снижение аппетита у ребенка, срыгивания, неустойчивый стул.

При поступлении в ОДИКБ состояние расценено как среднетяжелое. Мальчик вялый, аппетит снижен. Масса тела 6200 г. Кожный покров чистый, бледный, сыпи нет. Слизистая ротоглотки умерен-

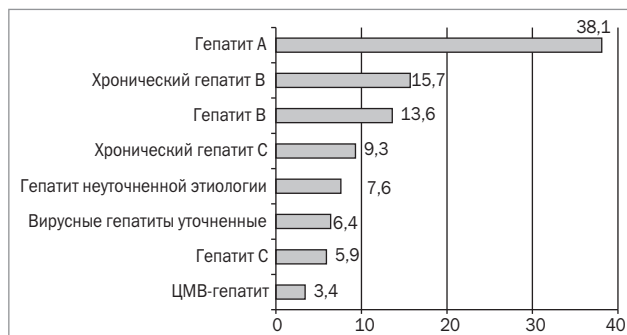


Рисунок 1. Этиологическая структура ВГ у детей

но гиперемирована. Легкие, сердце — без патологии. Живот умеренно вздут, доступен пальпации во всех отделах. Печень пальпируется до 3 см ниже края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

В клиническом анализе крови продуктивный характер воспаления: Нв — 123 г/л, эр. — $4,2 \times 10^{12}$ /л, L — $4,6 \times 10^9$ /л, п/я — 1 %, с/я — 16 %, э. — 2 %, л. — 72 %, м. — 9 %, скорость оседания эритроцитов — 8 мм/ч. Биохимические исследования печени: отмечалась гиперферментемия, преобладал синдром цитолиза (табл. 1).

По данным УЗИ органов брюшной полости — печень расположена правильно, выступает из-под края реберной дуги на 40 мм. Размеры увеличены: косой размер правой доли — 98 мм; толщина левой доли — 48 мм. Периваскулярная инфильтрация ствола воротной вены и ее ветвей 1–3-го порядка. Паренхима мелкозернистая, однородная. Эхогенность повышена до 11-й градации (норма 6–7). Внутрипеченочные протоки не расширены. Микрокальцинаты селезенки. Заключение: УЗ-признаки диффузного поражения печени.

При обследовании на маркеры вирусных гепатитов (А, В, С, D), герпесвирусы (ВПГ 1/2, ВЭБ, ВГЧ-6), энтеровирусы, токсоплазму — результат отрицательный.

У матери обнаружены маркеры ЦМВ-инфекции: IgG к ЦМВ в высокой концентрации (> 3 при норме до 0,315). У ребенка — IgM к ЦМВ отрицательные, выявлены ранние IgG IEA к ЦМВ — 0,98 (норма до 0,31), IgG к ЦМВ — 0,568 (норма до 0,23). Методом ПЦР в крови обнаружено 209 копий ДНК ЦМВ/10⁵ клеток. В осадке мочи обнаружены цитомегалические клетки.

Назначена противовирусная терапия с применением ацикловира в возрастной дозировке внутривенно капельно в течение 10 дней с последующим переходом на прием внутрь в сочетании со специфическим иммуноглобулином (цитобиотект 10% внутривенно капельно в дозе 1 мл/кг/сут через 48 ч № 3).

Клинико-анамнестические данные, синдром цитолиза с нарастающим показателем трансаминаз, положительные маркеры ЦМВ-инфекции у ребенка (наличие ранних антител к ЦМВ в сочетании с антителами IgG в низкой концентрации и значи-

тельное количество копий ДНК ЦМВ), высокий титр антител IgG у матери позволили диагностировать ЦМВ-гепатит умеренной степени активности, первично-хроническое течение.

Решить вопрос о врожденной или приобретенной форме заболевания у ребенка раннего возраста достаточно сложно. Учитывая, что клинические симптомы заболевания манифестировали в течение последнего месяца, вероятнее всего, инфицирование произошло в интранатальном или постнатальном периоде, что позволяет диагностировать приобретенную форму заболевания.

В динамике на фоне проводимой терапии у ребенка сохранялся синдром цитолиза, но отмечалось уменьшение количества копий ДНК (48 копий ДНК ЦМВ/10⁵ клеток).

Выписан по настоянию матери с рекомендациями диспансерного наблюдения и контрольного обследования в течение 6 месяцев.

Следующее наблюдение демонстрирует реактивированную форму ЦМВ-инфекции — ЦМВ-гепатит.

Девочка Т., 12 лет, обратилась на консультацию в ОДИКБ г. Харькова 15.03.2016 с жалобами на повышенную утомляемость, снижение аппетита, боли в животе в течение двух недель. При осмотре ребенок вялый, бледный. Слизистая носоглотки и кожный покров чистые. Пальпируются подчелюстные и шейные лимфатические узлы, мелкие, безболезненные. Легкие, сердце — без патологии. Живот доступен пальпации во всех отделах. Печень чувствительна при пальпации, уплотнена, увеличена до 2,5 см ниже края реберной дуги, селезенка — у края реберной дуги. По данным УЗИ органов брюшной полости — печень расположена правильно, выступает из-под края реберной дуги на 30 мм. Размеры увеличены: косой вертикальный размер правой доли — 106 мм; краниокаудальный размер правой доли — 102 мм; толщина левой доли — 54 мм; хвостатая доля — 11 мм. Эхогенность повышена до 12-й градации (норма 6–7). Заключение: УЗ-признаки гепатита. При обследовании выявлены положительные биохимические пробы печени: общий билирубин — в норме, АЛТ — 77,2 ед/л, АСТ — 62,3 ед/л, тимоловая проба — 6, ЩФ — 520 ед/л, ГГТ — 30 ед/л.

Таблица 1. Биохимические показатели печени

Дата исследования	АЛТ (норма 0,1–0,68 мкмоль/ч × л)	АСТ (норма 0,1–0,45 мкмоль/ч × л)	ЩФ (норма до 645 ед/л)	ГГТ (норма до 32 ед/л)	Тимоловая проба (норма 0–4)
20.06.2013	1,42	0,49	–	–	0,78
25.06.2013	1,82	0,61	–	–	1,15
01.07.2013	1,85	0,55	607	38	1,18
06.07.2013	1,48	0,78	–	–	1,20
10.07.2013	2,66	0,82	650	36	2,31
16.07.2013	1,54	0,72	–	–	1,89
19.07.2013	1,66	0,67	–	21,5	1,44
25.07.2013	1,31	0,60	–	–	1,11

Раннее развитие ребенка без особенностей, росла и развивалась нормально. Три года назад перенесла инфекционный мононуклеоз, лечилась в стационаре, согласно выписке, этиология установлена не была. Гепатит в структуре инфекционного мононуклеоза не отмечался. После выписки к врачу не обращалась, на диспансерном учете не состояла. Настоящее заболевание связывает с перенесенным накануне острым респираторным заболеванием.

Для установления этиологии гепатита девочка была обследована на вирусные гепатиты А, В, С — результат отрицательный. При обследовании на герпесвирусы: IgM к ВПГ 1/2, IgM VCA, IgG EA, IgG Na к ВЭБ, IgG к ВГЧ-6 — не обнаружены. Выявлены ранние антитела IgG IEA и анамнестические IgG к ЦМВ, IgM отрицательные. Методом ПЦР выделен геном ДНК вируса. Диагностирован ЦМВ-гепатит, ребенок направлен на стационарное лечение.

Перенесенный инфекционный мононуклеоз в анамнезе, выявление ранних и анамнестических антител к ЦМВ, обнаружение ДНК ЦМВ на фоне клиники гепатита позволили диагностировать персистирующую хроническую ЦМВ-инфекцию, реактивированную форму, которая клинически манифестировала как острый вирусный гепатит.

В ходе катamnестического наблюдения в течение года клинико-лабораторных симптомов поражения печени не выявлялось. Было диагностировано полное восстановление функции печени.

Выводы

1. В структуре ВГ ЦМВ-гепатит как моноинфекция диагностирован в 3,4 % случаев, в ассоциации с другими возбудителями — в 4,3 %.

2. У всех больных в клинической картине заболевания отсутствовала желтуха. Окончательный диагноз устанавливался на основании специфических маркеров ЦМВ-инфекции. Диагностическое значение имеют обнаружение ранних антител IgG IEA к ЦМВ и определение вирусной нагрузки методом ПЦР.

3. ЦМВ-гепатит может протекать в острой форме, реактивированной на фоне персистирующей хронической инфекции, и первично-хронической. В зависимости от времени инфицирования выделяют врожденную и приобретенную формы заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Информация о вкладе каждого автора

Ходак Л.А. Автором неоднократно консультирован ребенок; изучены литературные источники по теме работы, проанализированы результаты наблюдения, сформулированы выводы.

Браилко В.И. Автором изучены литературные источники по теме работы, принимал участие в анализе результатов наблюдения, обобщении материала, оформлении статьи.

Дейнека Н.Г. Автор провел статистический анализ гепатитов за 5 лет, проанализировал особенности течения ЦМВ-гепатитов.

References

1. Shadrin OG, Basaraba NM, Chernega NF. To the question of diagnostics of liver diseases in children of early age. *Zdorov'e rebenka*. 2011;(32):53-56. (in Ukrainian).
2. Mamaeva VA, Goryacheva LG, Rogozina NV. Liver lesions in viral infections. *Infectious Diseases*. 2014;12(1):52-58. (in Russian).
3. Khodak LA, Brailko VI, Mushenko LV. Herpes virus 6 hepatitis in an infant. *Zdorov'e rebenka*. 2017;12(2.1):112-114. (in Russian). doi: 10.22141/2224-0551.12.2.1.2017.100999.
4. Youssef A, Yano Y, El-Sayed Zaki M, Utsumi T, Hayashi Y. Characteristics of hepatitis viruses among Egyptian children with acute hepatitis. *Int J Oncol*. 2013 Apr;42(4):1459-65. doi: 10.3892/ijo.2013.1822.
5. Shaapuni AR, Mkhitarayan AL. Nature of hepatitis in infectious mononucleosis in patients of different age with typical and subclinical signs of the disease. *Aktual'naâ Infektologîa*. 2013;(1):25-28. (in Russian).
6. Borak VP, Romaniuk LB, Borak VT, Kravets NYa. On the issue of herpes infection as an actual problem nowadays. *Aktual'naâ Infektologîa*. 2016;(11):53-58. doi: 10.22141/2312-413x.2.11.2016.77532. (in Ukrainian).
7. Smirnov AV, Chuelov SB, Bryusova IB, et al. Clinic variants of cytomegalovirus hepatitis disease course. *Children infections*. 2008;7(1):18-22. (in Russian).
8. Tezer H, Kamk Yüksek S, Gülhan B, Özkaya Parlakay AN, Tuna Kırsaçhoğlu C. Cytomegalovirus hepatitis in 49 pediatric patients with normal immunity. *Turk J Med Sci*. 2016 Dec 20;46(6):1629-1633. doi: 10.3906/sag-1507-161.
9. Smirnov AV, Chuelov SB, Bryusova IB, et al. Treatment of chronic herpesvirus hepatitis. *Children infections*. 2012;11(2):31-34. (in Russian).
10. Kanik-Yukse S, Gülhan B, Tezer H, Ozkaya-Parlakay A. A perinatal cytomegalovirus infection in an immunocompetent patient with chorioretinitis. *J Trop Pediatr*. 2014 Oct;60(5):401-3. doi: 10.1093/tropej/fmu024.
11. Min CY, Song JY, Jeong SJ. Characteristics and prognosis of hepatic cytomegalovirus infection in children: 10 years of experience at a university hospital in Korea. *Korean J Pediatr*. 2017 Aug;60(8):261-265. doi: 10.3345/kjp.2017.60.8.261.
12. Bilavsky E, Schwarz M, Bar-Sever Z, Pardo J, Amir J. Hepatic involvement in congenital cytomegalovirus infection - infrequent yet significant. *J Viral Hepat*. 2015 Sep;22(9):763-8. doi: 10.1111/jvh.12374.
13. Samedi VM, Skappak C, Jantzie L, et al. Comparison of presentation, course, and outcome of congenital and acquired cytomegalovirus infection in twins. *AJP Rep*. 2016 Mar;6(1):e1-5. doi: 10.1055/s-0035-1563387.
14. Efremova NA, Goryacheva LG, Rogozina NV, Alekseeva LA, Kotiv MY. Clinical and laboratory features of neonatal hepatitis of various etiology. *Children infections*. 2012;11(2):8-11. (in Russian).
15. Swanson EC, Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Apr;60(2):335-49. doi: 10.1016/j.pcl.2012.12.008.
16. Vygovskaya OV, Shadrin VO, Kramarev SA. Clinical and biochemical features of the liver disease among children with Epstein-Barr virus infection. *Sovremennaya pediatriya*. 2014;(5):149-152. doi: 10.15574/SP.2014.61.149. (in Ukrainian).

Получено 12.03.2018 ■

Ходак Л.А.¹, Браїлко В.І.¹, Дейнека Н.Г.²

¹Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

²Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня, м. Харків, Україна

Цитомегаловірусний гепатит у дітей

Резюме. У статті надано аналіз структури вірусних гепатитів у дітей, серед яких цитомегаловірусний (ЦМВ) гепатит як моноінфекція діагностовано у 8 (3,4 %) дітей, мікст-інфекція — у 10 (4,3 %) хворих. Представлені клінічні спостереження ЦМВ-гепатиту у дітей

різного віку, що демонструють різні варіанти перебігу: гострий ЦМВ-гепатит, який закінчився одужанням у 12-річної дитини, і первинно-хронічний у 5-місячної дитини.

Ключові слова: цитомегаловірус; діти; гепатит

L.A. Khodak¹, V.I. Brailko¹, N.G. Dejneka²

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

²Regional Children's Hospital of Infectious Diseases, Kharkiv, Ukraine

Cytomegalovirus-induced hepatitis in children

Abstract. The article presents analysis of the structure of viral hepatitis in children, among whom cytomegalovirus (CMV)-induced hepatitis as mono-infection was diagnosed in 8 (3.4 %) patients, mixed infection — in 10 (4.3 %). Clinical observations of CMV-induced hepatitis in children of different

ages are represented that shows different variants of its course: acute CMV-induced hepatitis, which resulted in recovery in a 12-year-old child, and primary chronic one in a 5-month-old child.

Keywords: cytomegalovirus; children; hepatitis