

Инфекционный мононуклеоз: нетипичная манифестация

В. А. ГРЕШНЯКОВА¹, Л. Г. ГОРЯЧЕВА^{1,2}, А. О. НИКИФОРОВА¹

¹ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней
Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

В большинстве случаев ВЭБ-мононуклеоз у госпитализированных детей протекает в типичной форме, с характерной клинической картиной. Случаи гепатита, как ведущего синдрома при ВЭБ-инфекции, чрезвычайно редки.

В статье представлен клинический случай нетипичного начала инфекционного мононуклеоза ВЭБ этиологии, стартовавшего с синдрома поражения печени. Данный клинический опыт дает возможность рекомендовать проведение диагностики на герпес-вирусные инфекции в случаях неспецифического поражения печени.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, неспецифический гепатит, поражение печени при герпетических инфекциях, ВЭБ-инфекция

Infectious mononucleosis: atypical manifestation

V. A. Greshnyakova¹, L. G. Goriacheva^{1,2}, A. O. Nikiforova¹

¹Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

In most cases, EBV mononucleosis in hospitalized children occurs in a typical form, with a classical clinical picture. Cases of hepatitis, as the leading syndrome in EBV infection, are extremely rare. The article presents a clinical case of atypical onset of infectious mononucleosis of EBV etiology, which started with liver damage syndrome. This clinical experience gives an opportunity to run diagnostics of herpesvirus infections in cases of nonspecific liver damage.

Keywords: infectious mononucleosis, nonspecific hepatitis, liver damage in herpetic infections, EBV infection

Для цитирования: Грешнякова В.А., Л.Г. Горячева, А.О. Никифорова. Инфекционный мононуклеоз: нетипичная манифестация. Детские инфекции. 2022; 21(1):62-65, doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-1-62-65

For citation: Greshnyakova V.A., L.G. Goriacheva, A.O. Nikiforova. Infectious mononucleosis: atypical manifestation. a clinical case. Detskie Infektsii=Children Infections. 2022; 21(1):62-65, doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-1-62-65

Информация об авторах:

Грешнякова Вера Александровна (V. Greshnyakova, PhD), к.м.н., научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени, ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург; veratamaeva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4509-5352>

Горячева Лариса Георгиевна (L. Goriacheva, MD), д.м.н., руководитель отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени, ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург; goriacheva@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7890-733X>

Никифорова Александра Олеговна (A. Nikiforova), клинический ординатор, ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург; alexa-nikiforova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7836-1883>

Инфекционный мононуклеоз является полиэтиологическим заболеванием, с характерным симптомокомплексом. Наиболее частым этиологическим агентом является вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), но заболевание также может вызываться и другими вирусами семейства герпес: цитомегаловирусом (ЦМВ) и вирусом герпеса человека 6 типа (ВГЧ6) [1].

В современных условиях ВЭБ-мононуклеоз у госпитализированных детей чаще всего (в 85% случаев) протекает в типичной, преимущественно среднетяжелой форме с характерной клинической картиной: лихорадкой, интоксикацией, лакунарным тонзиллитом, аденоидитом, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией. Данные симптомы наблюдаются в большинстве случаев [2]. В острой фазе инфекционного мононуклеоза повышение уровня печеночных трансаминаз является частым лабораторным отклонением и обнаруживается в 80% случаев. Более редким явлением (5,0–6,6%) является развитие желтухи [3]. Хотя повышение печеночных трансаминаз и не редкость при ВЭБ-инфекции, явление это, как правило, транзиторное, и редко является признаком тяжелого поражения печени [4].

Патогенез поражения печени при инфекционном мононуклеозе недостаточно изучен. Традиционно считалось, что гепатотропные вирусы не являются непосредственно цитотоксичными, вместо этого иммунные реакции на вирусные антигены на гепатоцитах приводят к их гибели. Поражение печени при инфекционном мононуклеозе различается по тяжести, и его частота варьируется с возрастом, которая, по оценкам, составляет 10% у молодых людей и 30% у пожилых. ВЭБ-инфекция часто ассоциируется с легким гепатоцеллюлярным повреждением, которое может оставаться незамеченным и разрешаться спонтанно [5].

Поражение печени при ЦМВ-инфекции обычно имеет благоприятный прогноз; оно часто встречается у пациентов с манифестной формой заболевания. Однако гепатит при врожденной и перинатальной ЦМВ-инфекции может вызывать прогрессирующее заболевание печени, цирроз и, в редких случаях, гибель пациента. ЦМВ-гепатит относительно распространен, особенно в раннем детском возрасте, и в этой группе он сопровождается холестазом. Патогенез, особенности и лечение ЦМВ-гепатита у лиц с ослабленным иммунитетом

хорошо документированы, но поражение печени при ЦМВ-инфекции у младенцев с нормальным иммунитетом изучено плохо [6].

Гистопатологические изменения, вызванные в печени ВЭБ и ЦМВ не специфичны. Дифференциальный диагноз включает аутоиммунные заболевания печени, отторжение трансплантата, лимфомы и лекарственное повреждение печени, а также гепатиты вирусной этиологии [7].

Лечение обычно является поддерживающим, поскольку поражение печени, как правило, самоограничивается. Для лечения случаев тяжелого гепатита применяют стероиды и противовирусные препараты. Нет существенных доказательств относительно эффективности ацикловира для лечения ВЭБ-гепатита. Имеются данные об успешном применении ганцикловира у иммунокомпетентных пациентов с тяжелым гепатитом на фоне инфекционного мононуклеоза. Однако рандомизированные исследования не проводились [5]. Использование кортикостероидных гормонов нежелательно. Их рекомендуют назначать лишь при наличии осложнений (обтурации дыхательных путей, резкой гиперплазии небных миндалин, аутоиммунной гемолитической анемии, тяжелой тромбоцитопении, при неврологических осложнениях, токсико-аллергической сыпи) [8].

Случаи гепатита, как ведущего синдрома при ВЭБ-инфекции, чрезвычайно редки. При анализе зарубежной и отечественной научной литературы, нам удалось обнаружить лишь несколько описаний случаев инфекционного мононуклеоза, стартовавшего с поражения печени [9, 10, 11, 12, 13].

В статье корейских авторов приводится любопытное клиническое наблюдение острого гепатита, вторичного по отношению к инфекционному мононуклеозу. Признаки гепатита возникли у пациента на фоне 7-дневной лихорадки, болей в горле и увеличения лимфатических узлов шейной группы. Примечательным является факт проведения биопсии печени, по результатам которой, на фоне изменений, типичных для острого гепатита, обнаружена инфильтрация атипичными мононуклеарами с большим количеством их в синусоидах и портальных трактах [4]. В 2016 году в Сэнт-Луисе (штат Миссури, США) зарегистрирован случай тяжелого Эпштейна-Барр вирусного гепатита, осложнившегося острой печеночной недостаточностью, потребовавшей проведения ортотопической трансплантации для спасения жизни пациента. Пациент — иммунокомпетентная женщина 67 лет не имевшая никаких признаков, характерных для инфекционного мононуклеоза при поступлении в клинику. Причиной госпитализации послужило возникновение желтухи, также женщина предъявляла жалобы на чувство усталости. При обследовании обнаружены признаки острого гепатита с выраженными явлениями цитолиза (АЛТ более 3500 Ед/л) с последующим резким снижением на фоне формирования острой печеночной недостаточности. По результатам лабораторного об-

следования диагностирована ВЭБ-инфекция, прочие возможные причины поражения печени были исключены. При биопсии печени обнаружен острый гепатонекроз с потерей 75% паренхимы, синусоидальная инфильтрация атипичными мононуклеарами, методом гибридизации *in situ* и иммуногистохимии выделены ВЭБ-позитивные В-лимфоциты [6]. Имеется несколько описаний клинических случаев гепатита при ВЭБ-инфекции, однако большинство пациентов либо имело сопутствующие катаральные явления, либо сообщало о признаках респираторной инфекции в анамнезе.

Отличительной особенностью нашего клинического случая является отсутствие катаральных явлений и лимфопролиферативного синдрома — опорных признаков инфекционного мононуклеоза — в дебюте заболевания. Клиническая картина соответствовала классическому течению острого вирусного гепатита.

Клинический случай

Мальчик, 15 лет находился на госпитализации в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России) с 04.09.21 по 17.09.21. Поступил на 7 сутки заболевания в экстренном порядке.

Из анамнеза известно, ребенок от 1 нормально протекавшей беременности, 1 физиологических родов. Масса тела при рождении 3450 г, длина тела 53 см. Период новорожденности без особенностей. Физическое, психомоторное развитие соответствует возрасту. Семейный анамнез, со слов, не отягощен. Профилактическая вакцинация выполнена согласно национальному календарю. Аллергологический анамнез без особенностей.

Эпидемиологический анамнез не отягощен. Перенес в раннем возрасте ветряную оспу.

Анамнез заболевания: мальчик заболел 29.08. с повышения температуры тела до 38,8°C, фебрильная лихорадка сохранялась в течение 4 суток. Прорезывался верхний правый зуб мудрости, с чем родители и ребенок связали возникновение лихорадки. Прием антипиретиков отрицают. С 31.08 отмечались боли в животе, выраженная тошнота, слабость. С 1.09 боли в животе, в правом подреберье. 2.09 — отметили иктеричность склер, потемнение мочи. С 3.09 замечена желтушность кожи. 04.09. вызвана СМП, госпитализирован в стационар на 7 день болезни.

При поступлении общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Менингеальные симптомы отрицательные. Кожные покровы иктеричны, зуда нет, сыпи нет. Температура тела 36,7°C. Склеры иктеричны. Видимые слизистые оболочки чистые. Катаральных явлений нет. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны, эластичны. Отеки не определяются. Пульс 112 в мин. Артериальное давление 112/60. Число дыханий 22 в мин, носовое дыхание умеренно затруднено, без отделяемого. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот

Таблица 1. Динамика показателей биохимического анализа крови
Table 1. Dynamics of indicators of biochemical blood analysis

Показатель /parameter	Ед. изм. / units	Норма / The norm	04.09.	06.09.	09.09.	10.09.	16.09.
АСТ/ AST		(0.0 – 40.0)	166.0	111.0	67.0	60.0	35.0
АЛТ/ ALT	ед/л	(0.0 – 41.0)	215.0	184.0	120.0	77.5	37.0
СРБ/ CRP	мг/л	(0.0 – 5.0)	49.4	19.0	7.4	7.3	1.7
Щелочная фосфатаза/ ALP	ед/л	(70 – 270)	515.0	640.0	487.0	442	263.0
Билирубин общий/ Total bilirubin	мкмоль/л	(0.0 – 21.0)	137.3	103.8	52.3	28.4	29.9
Билирубин прямой/ Conjugated bilirubin	мкмоль/л	(0.0 – 5.0)	115.6	89.9	24.0	15.2	12.7
Билирубин непрямой/ Unconjugated bilirubin	мкмоль/л		21.7	13.9	28.3	13.2	17.2
ЛДГ / LDH	ед/л	(135 – 250)		1091	1006	1138	890.0
ГГТ/ GGT	ед/л	(0.0 – 50.0)		398.9	257.5	223.0	123.6

при поверхностной пальпации мягкий, болезненный при пальпации в правом подреберье, симметричный. Печень увеличена, из-под края реберной дуги выступает на + 3,0 см. Селезенка не увеличена. Стул оформлен, без патологических примесей, ахоличный. Отеков нет. Поколачивание по поясничной области безболезненно. Диурез сохранен, моча темная.

На момент поступления 04.09. в клиническом анализе крови лейкоцитоз $16,7 \times 10^9/\text{л}$, атипичные мононуклеары 38%, СОЭ 18 мм/ч, в остальном отклонений от возрастной нормы не выявлено. В биохимическом анализе крови гиперферментемия — АЛТ 215 ед/л, АСТ 166 ед/л, билирубин общий повышен до 137 мкмоль/л (прямой 115 мкмоль/л), отмечалось увеличение СРБ до 49 г/л. В общем анализе мочи — билирубин ++, уробилиноген ++.

Для уточнения возможной причины поражения печени было проведено дополнительное этиологическое обследование. По результатам обследования: маркеры вирусных гепатитов А, В, С — отрицательно (ИФА, ПЦР).

ПЦР крови ДНК ВЭБ — положительно. ИФА крови IgM к ЦМВ, к капсидному антигену ВЭБ, IgG к капсидному антигену ВЭБ, ЦМВ — положительно.

На основании лабораторных данных был выставлен основной диагноз: Инфекционный мононуклеоз (смешанной этиологии ВЭБ + ЦМВ). На фоне дезинтоксикационной терапии, антибиотикотерапии отмечалось общее улучшение состояния: купирование диспепсического синдрома, снижение выраженности интоксикационного синдрома, уменьшение болевого абдоминального синдрома (болезненность в правом подреберье).

На 10 день заболевания отмечалось начало классической клинической картины инфекционного мононуклеоза: появился белесоватый налет в лакунах миндалин, шейная лимфаденопатия (шейные лимфоузлы «пакетами»), выраженная заложенность носа. Моча в ди-

намике становилась светлее. Основываясь на ухудшении состояния ребенка: начало второй волны лихорадки, появления белесоватого налета, сплошного не выходящего за пределы миндалин, а также нарастания лейкоцитоза в динамике до $28,2 \times 10^9/\text{л}$, было принято решение о начале антибиотикотерапии.

На основании развившейся клинической картины, результатов молекулярно-генетического (ПЦР крови ДНК ВЭБ – положительно) и серологического (ИФА крови IgM к ЦМВ, к капсидному антигену ВЭБ, IgG к капсидному антигену ВЭБ, ЦМВ – положительно) методов обследования, был выставлен основной диагноз «Инфекционный мононуклеоз (смешанной этиологии ВЭБ + ЦМВ), средней степени тяжести».

На фоне дезинтоксикационной терапии, антибиотикотерапии отмечалось общее улучшение состояния: купирование диспепсического синдрома, снижение выраженности интоксикационного синдрома, уменьшение болевого абдоминального синдрома (болезненности в правом подреберье).

В контрольных анализах крови: нарастание лейкоцитоза ($22,2 \times 10^9/\text{л}$) за счёт лимфоцитоза ($16,8 \times 10^9/\text{л}$), атипичные мононуклеары — 22%. В биохимическом анализе крови явления цитолиза несколько менее выражены — АЛТ 184 Ед/л, АСТ — 111 Ед/л, билирубин в динамике также снижается — 103 мкмоль/л, снижается СРБ (19 г/л). Отмечается нарастание явления холестаза — ЩФ до 640 Ед/л, ГГТ — 398,9 Ед/л.

По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости: увеличение печени (КВР = 170 мм, ТЛД = 70 мм, увеличена, + 4 см выступает из-под края рёберной дуги), селезенки (160 x 55 мм) и внутрибрюшных лимфоузлов (6–7 мм). Диффузные изменения печени (повышена эхоплотность). Перивезикулит. Осмотр ЛОР-врача, заключение: Острый фарингит. Хронический тонзиллит, обострение.

На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика, к моменту выписки: самочувствие удовлетворительное, кожные покровы и склеры нормальной окраски, устранен абдоминальный синдром. Катаральный синдром угас, налетов в динамике нет, периферические лимфоузлы не увеличены. В биохимическом анализе крови нормализовались уровни печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы. В динамике прослеживается снижение ГГТ до 123,6 ед/л, ЛДГ 890 ед/л, мочевой кислоты до 514 мкмоль/л, СРБ отрицательный, билирубин общий 29,9 мкмоль/л, прямой 12,7 мкмоль/л. Выписан в удовлетворительном состоянии с клинико-лабораторным улучшением под наблюдение педиатра по месту жительства с рекомендациями о повторной сдаче контрольных анализов через неделю после выписки и продолжении терапии гепатопротекторами, с диспансерным наблюдением в течение 6 месяцев.

Заключение

Поражение печени и повышение печеночных трансаминаз при инфекционном мононуклеозе не является редкостью.

Учитывая гепатотропность вышеуказанных герпесвирусов, наличие в структуре заболевания поражения печени может быть обосновано несколькими теориями, так как единого понимания патогенеза до настоящего времени нет. В частности, предложены две гипотезы для объяснения патогенеза гепатита при ВЭБ и ЦМВ-инфекции. Первая – поражение печени вследствие прямого повреждения гепатоцитов. Эта гипотеза подтверждается обнаружением вирусных частиц внутри клеток печени при биопсии. Вторая – косвенное повреждение печени путем воздействия воспалительных медиаторов, таких как цитокины, фактор некроза опухоли (ФНО) и Fas лиганды [14]. Нельзя исключить, что в каждом конкретном случае возможна реализация как первого, так и второго механизма, а также их сочетанное воздействие.

В данном клиническом случае интерес вызывает манифестация инфекционного мононуклеоза с клинической картины поражения печени, синдрома желтухи при отсутствии классической картины, характерной для данного заболевания. Данный опыт демонстрирует потенциальную возможность изолированного поражения печени при ВЭБ-инфекции. Обследование на герпесвирусные инфекции следует проводить в первостепенном порядке в случаях неспецифического поражения печени, даже при отсутствии клинических признаков инфекционного мононуклеоза.

Литература / References:

1. Демина О.И., Тихомиров Д.С., Чеботарёва Т.А., Мазанкова Л.Н., Туполева Т.А. Клиническая значимость вирусологических методов верификации этиологии инфекционного мононуклеоза. *Детские инфекции.* 2020; 19(2):29–37. [Demina O.I., Tikhomirov D.S., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tupoleva T.A. Clinical relevance of virological verification methods for the etiology of infectious mononucleosis. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2020; 19(2):29–37. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-29-37]

2. Хакизимана Ж.К., Тимченко В.Н., Шахмаева М.А., Каплина Т.А., Субботина М.Д., Баннова С.Л., Федорова А.В., Суховецкая В.Ф., Павлова Е.Б., Павлов Н.В. ВЭБ-мононуклеоз у детей в современных условиях. *Детские инфекции.* 2020; 19(2):23–28. [Hakizimana J.K., Timchenko V.N., Shakmaeva M.A., Kaplina T.A., Subbotina M.D., Bannova S.L., Fedorova A.V., Sukhovetskaya V.F., Pavlova E.B., Pavlov N.V. EBV mononucleosis in children in modern conditions. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2020; 19(2):23–28. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-23-28]
3. Kang MJ, Kim TH, Shim KN, Jung SA, Cho MS, Yoo K, Chung KW. Infectious mononucleosis hepatitis in young adults: two case reports. *Korean J Intern Med.* 2009 Dec; 24(4):381–7. doi: 10.3904/kjim.2009.24.4.381
4. Herold J, Grimaldo F. Epstein-Barr Virus-induced Jaundice. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2020 Jan 21; 4(1):69–71. doi: 10.5811/cpcem.2019.10.45049.
5. Kang MJ, Kim TH, Shim KN, Jung SA, Cho MS, Yoo K, Chung KW. Infectious mononucleosis hepatitis in young adults: two case reports. *Korean J Intern Med.* 2009 Dec; 24(4):381–7. doi: 10.3904/kjim.2009.24.4.381
6. Tezer H, Kanik Yüsek S, Gülhan B, Özkaya Parlakay AN, Tuna Kırsaçlıoğlu 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.
7. Schechter S, Lamps L. Epstein-Barr Virus Hepatitis: A Review of Clinicopathologic Features and Differential Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2018 Oct; 142(10):1191–1195. doi: 10.5858/arpa.2018-0208-RA.
8. Неверов В.А., Демиденко Т.П., Васильев В.В. Герпесвирусные инфекции, вызываемые лимфотропными вирусами. Часть III. Российский семейный врач. 2018. №1. doi:10.17816/RFD201815-11 [Neverov V.A., Demidenko T.P., Vasiliev V.V. Herpesvirus infections caused by lymphotropic viruses. Part III. *Russian Family Doctor.* 2018. No.1. doi:10.17816/RFD201815-11]
9. Khoo A. Acute cholestatic hepatitis induced by Epstein-Barr virus infection in an adult: a case report. *J Med Case Rep.* 2016 Mar 27; 10:75. doi:10.1186/s13256-016-0859-x
10. Zhang W, Chen B, Chen Y, Chamberland R, Fider-Whyte A, Craig J, Varma C, Befeler AS, Bisceglie AM, Horton P, Lai JP. Epstein-Barr Virus-Associated Acute Liver Failure Present in a 67-Year-Old Immunocompetent Female. *Gastroenterology Res.* 2016 Oct; 9(4-5):74–78. doi: 0.14740/gr718e
11. Alli A, Nabil F, Ortiz J. Infectious Mononucleosis: A Case Report With Unusual Features and Abnormal Laboratory Findings. *Cureus* 2021 May 13(5): e14790. doi: 10.7759/cureus.14790
12. Park MJ, Chung IK, Park YD, Chung YJ, Lee HC, Cho HJ, Seo EH, Cho CM, Tak WY, Kim SK, Choi YW, Kweon YO. A case of cholestatic hepatitis induced by epstein-barr virus infection. *Korean J Hepatol.* 2006 Jun; 12(2):237-42.
13. Nogueira, Mayara Gaspar, Joana Gomes, Susana. Cholestatic hepatitis as a presentation of Epstein-Barr virus infection. *International Journal of Medical Reviews and Case Reports.* 2021. 5(5):39–4. doi: 10.5455/IJMRCR.Epstein-Barr-virus-infection-058
14. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus Infections of the Liver. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020 Jun; 49(2):331–346. doi: 10.1016/j.gtc.2020.01.008.

Статья поступила 10.01.2022

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported