

Случай реактивации хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции, осложненной гепатитом, у подростка с COVID-19

А. В. Бицужева^{1,2}, С. Г. Горбунов^{2,3}, И. А. Никулина²

¹ГБУЗ МО «Красногорская городская больница № 2» Минздрава Московской области, Красногорск, Россия

²ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области», Мытищи, Россия

³ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

В статье представлен клинический случай реактивации хронической Эпштейна-Барр вирусной (ЭБВ) инфекции, осложненный развитием гепатита, у подростка 15 лет с COVID-19, что представляет интерес для практикующих врачей-инфекционистов, педиатров и других специалистов в плане особенностей клинического течения и дифференциальной диагностики этих двух вирусных заболеваний.

Показано, что реактивация ЭБВ на фоне текущей новой коронавирусной инфекции COVID-19, сопровождающаяся повышением в крови уровня аминотрансфераз, приводит к более тяжелому течению и длительному пребыванию пациента в стационаре, а также назначению дополнительной медикаментозной терапии с последующими реабилитационными мероприятиями.

Ключевые слова: COVID-19, Эпштейна-Барр вирусная инфекция, гепатит

A case of reactivation of chronic Epstein-Barr viral infection, complicated by hepatitis, in a teenager with COVID-19

A. V. Bitsueva^{1,2}, S. G. Gorbunov^{2,3}, I. A. Nikulina²

¹Krasnogorsk City Hospital № 2 of the Ministry of Healthcare of the Moscow region, Krasnogorsk, Russia

²Research clinical institute of childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow region, Mytitschi, Russia

³Russian Medical Academy of Continuiug Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

The article presents a clinical case of reactivation of chronic Epstein-Barr viral (EBV) infection complicated by the development of hepatitis in a 15-year-old teenager with COVID-19, which is of interest to infectious disease practitioners, pediatricians and other specialists in terms of the clinical course and differential diagnosis of these two viral diseases.

It is shown that the reactivation of EBV against the background of the current new coronavirus infection COVID-19, accompanied by an increase in the level of aminotransferases in the blood, leads to a more severe course and prolonged stay of the patient in the hospital, as well as the appointment of additional drug therapy with subsequent rehabilitation measures.

Keywords: COVID-19, Epstein-Barr viral infection, hepatitis

Для цитирования: А.В. Бицужева, С.Г. Горбунов, И.А. Никулина. Случай реактивации хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции, осложненной гепатитом, у подростка с COVID-19. Детские инфекции. 2022; 21(2):57-59. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-57-59

For citation: A.V. Bitsueva, S.G. Gorbunov, I.A. Nikulina. A case of reactivation of chronic Epstein-Barr viral infection, complicated by hepatitis, in a teenager with COVID-19. Detskie Infektsii=Children Infections. 2022; 21(2):57-59. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-57-59

Информация об авторах:

Бицужева Аида Владимировна (Bitsueva A.), заведующая детским инфекционным отделением ГБУЗ МО «Красногорская городская больница № 2» Минздрава Московской области, научный сотрудник отдела детских инфекционных заболеваний ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области»; bitsuevaaida@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1505-0890>

Горбунов Сергей Георгиевич (Gorbunov G., MD), заведующий отделом детских инфекционных заболеваний ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области», д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; gsgsg70@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6335-0487>

Никулина Ирина Анатольевна (Nikulina I.), научный сотрудник научно-организационного отдела ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области»; osstia@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4200-7828>

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 продолжает оставаться актуальной для здравоохранения практически всех стран мира, не исключая и Российскую Федерацию [1]. Несмотря на то, что дети и подростки в меньшей степени вовлекаются в эпидемический процесс и переносят заболевание в целом легче по сравнению со взрослыми [2–4], у них могут наблюдаться особенности COVID-19, которые способствуют большей тяжести клинического течения заболевания и затягиванию процесса выздоровления. К числу таких особенностей можно отнести высокий риск реактивации Эпштейна-Барр вируса (ЭБВ) на фоне COVID-19, что описано в отечественной медицинской литературе [5].

Как известно, ЭБВ-инфекция является одним из наиболее распространенных заболеваний среди детей и подро-

сков, поскольку серопозитивны к данному вирусу 55–60% детей в возрасте до 3 лет и 90–95% населения Земли в возрасте старше 40 лет [6, 7]. В развитых странах и социально благополучных семьях инфицирование происходит обычно в подростковом возрасте. Поэтому после 3 лет заболеваемость ЭБВ-инфекцией резко возрастает и достигает максимума после 10 лет, т.е. у подростков и молодых взрослых (26–74% от общего количества пациентов с этой нозологией) [8].

Проблема усугубляется тем, что как при COVID-19, так и при ЭБВ-инфекции возможно поражение печени, механизмы которого в первом случае пока еще недостаточно ясны [9], а во втором обусловлены иммуноопосредованным воздействием ЭБВ на печеночную ткань с развитием осложнения в виде гепатита [10], что может потребо-

вать назначения дополнительных лекарственных препаратов, а это, в свою очередь, грозит полипрагмазией с неблагоприятным медикаментозным воздействием на клетки печени, формированием «порочного круга» и затягиванием процессов выздоровления.

Исходя из этого, вниманию широкой аудитории заинтересованных специалистов нами предлагается описание клинического случая реактивации хронической ЭБВ-инфекции, осложненной гепатитом, у подростка 15 лет с COVID-19, который находился на стационарном лечении в детском инфекционном отделении ГБУЗ МО «Красногорская городская больница № 2» Минздрава Московской области в феврале 2022 года.

Клинический случай. Мальчик поступил на 7 сутки от начала болезни с жалобами на повышение температуры тела до 39,3°C. Из анамнеза заболевания известно, что заболел остро, когда появилась лихорадка 39°C, редкий сухой кашель. У родителей около недели назад зарегистрирован COVID-19, от госпитализации они отказались, поскольку болезнь протекала легко. Лечился в амбулаторных условиях имидазолилэтанамидом пентандиовой кислоты, полосканием горла растворами антисептиков, жаропонижающими средствами — без эффекта, что и послужило причиной госпитализации бригадой скорой медицинской помощи в инфекционное отделение ГАУЗ МО «Химкинская областная больница» Минздрава Московской области. В стационаре методом иммунохроматографии в мазке из ротоглотки у подростка был обнаружен антиген SARS-CoV-2, при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки патологии не выявлено, после чего он был переведен для дальнейшего лечения в профильное отделение ГБУЗ МО «Красногорская городская больница № 2» Минздрава Московской области.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 1 беременности, 1 родов естественным путем на 38–39 неделе беременности. При рождении рост — 51 см, вес — 3130 г. Находился на грудном вскармливании в течение 3 месяцев. Рос и развивался в соответствии с возрастом. Перенес краснуху в 6 месяцев, ветрянку оспу в 8 лет, ОРЗ редко. Вакцинирован согласно Национальному календарю профилактических прививок. Аллергоанамнез не отягощен. На диспансерном учете не состоит. В течение последних 6 месяцев травм и операций не было, кровь и ее препараты не переливали, стоматолога не посещал.

При поступлении состояние подростка оценено как среднетяжелое за счет умеренно выраженных симптомов интоксикации — слабость, вялость, адинамия, снижение аппетита. ЧСС — 76 в минуту, частота дыхания — 20 в минуту. Сохранялась высокая фебрильная лихорадка. Кожа чистая, обычной окраски. Ротоглотка ярко гиперемирована. Носовое дыхание свободное, выделений нет. Не отмечалось утраты или извращения вкуса и обоняния. Язык чистый, влажный. Миндалины из-за небных дужек не выступают, налетов нет. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненные при пальпации, кожа над ними не изменена. Одышки нет. Со стороны сердца, легких и ЖКТ патологии не выявлено. Печень и селезенка из-под реберной дуги не выступают. Рвоты не было, физиологические отправления в норме. Менингеальные и очаговые симптомы отрицательные.

В клиническом анализе крови при поступлении отмечалась тенденция к лейкопении ($4,6 \times 10^9/\text{л}$) и сдвиг влево в лейкоцитарной формуле (18% палочкоядерных нейтрофилов). Общий анализ мочи — без патологии. В биохимическом анализе крови концентрации общего билирубина и его фракций, аланин- (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) не превышали нормальных значений, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — немного повышена (320 ЕД/л). Содержание в крови белков острой фазы воспаления: СРБ и ферритин умеренно повышены (соответственно, 33 мг/л и 182,7 нг/мл), прокальцитонин — 0,16 нг/мл, что соответствует норме и характерно для вирусных инфекций. В коагулограмме отмечалась тенденция к гипокоагуляции: протромбиновый индекс — 78%, фибриноген — 4,5 г/л, АЧТВ — 38,2 с, МНО — 1,36, D-димер — 2,35 мг/л. Мазок из ротоглотки методом ПЦР на РНК SARS-CoV-2 — положительный. При УЗИ органов брюшной полости выявлена деформация желчного пузыря. МСКТ органов грудной клетки в динамике — без патологии. На ЭКГ — ритм синусовый, ЧСС — 63 в минуту, нормальное положение ЭОС, признаки ранней реполяризации желудочков.

С учетом жалоб, анамнеза, данных объективного осмотра, лабораторного и инструментального обследования пациенту был выставлен клинический диагноз: новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, среднетяжелая форма. Подростку было назначено следующее лечение согласно действующим нормативным документам в отношении этого заболевания: умифеновир, дексаметазон, с целью дезинтоксикации — инфузионная терапия, симптоматические средства.

На фоне проводимого лечения наметилась тенденция к улучшению состояния — уменьшились симптомы интоксикации, купировалась лихорадка, стали менее выражены катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей. Однако на 6 сутки с момента госпитализации (13 день болезни), несмотря на продолжающуюся терапию, состояние вновь ухудшилось — снова появилась фебрильная лихорадка 38,3–39°C, интоксикация в виде слабости, вялости, головной боли, выросли катаральные явления в виде боли в горле, затруднения носового дыхания преимущественно за счет отека слизистой оболочки и гнусавости голоса, регистрировалась незначительная гепатоспленомегалия. При этом периферические лимфоузлы не увеличились и оставались безболезненными при пальпации.

В клиническом анализе крови, взятом в динамике, наблюдался лейкоцитоз до $29,9 \times 10^9/\text{л}$, повышение относительного количества лимфоцитов до 51%, из которых 21% идентифицирован как атипичные мононуклеары, моноцитоз до 10%. Биохимический анализ крови и общий анализ мочи оставались без патологических изменений. Концентрация острофазных белков уменьшилась в 1,5–2 раза по сравнению с предыдущим исследованием: СРБ — 17 мг/л, прокальцитонин — 0,09 нг/мл. Показатели коагулограммы не претерпели существенных изменений. Мазки из ротоглотки методом ПЦР на РНК SARS-CoV-2, взятые на 4, 10 и 12 дни госпитализации оказались отрицательными. При УЗИ органов брюшной полости выявлено, помимо ранее обнаруженной деформации желчного пузыря, небольшое увеличение размеров печени и селезенки.

Возникшие вторая волна фебрильной лихорадки, усиление интоксикации, катаральных явлений со стороны

верхних дыхательных путей и новые симптомы (затруднения носового дыхания, гнусавость голоса, умеренно выраженный гепатолиенальный синдром) в сочетании с характерными гематологическими изменениями позволили заподозрить развитие у пациента ЭБВ-инфекции. Этот диагноз был подтвержден путем обнаружения в анализе крови методом ПЦР ДНК ЭБВ, а также методом ИФА серологических маркеров ЭБВ (IgM к капсидному антигену — 8,93 МЕ/мл, IgG к раннему антигену — 34,73 МЕ/мл, IgG к ядерному антигену — 4,27 МЕ/мл, IgG к капсидному антигену — 9,5 МЕ/мл, avidность последних низкая — 11%). Выявленные данные позволяют идентифицировать реактивацию у пациента ЭБВ на фоне текущей COVID-19. При этом обращал на себя внимание тот факт, что при динамическом исследовании биохимического анализа крови на 17 день с момента поступления подростка в стационар (24 день болезни) появилось повышение уровня АЛТ до 119 ЕД/л и АСТ до 71 ЕД/л при сохранении нормальных показателей общего билирубина и его фракций, что с учетом вышеописанных клинико-инструментальных данных можно трактовать как развитие осложнения в виде гепатита. Указанные отклонения сочетались с умеренным повышением концентрации СРБ до 28 мг/л.

Исходя из всей имеющейся информации, заключительный диагноз был сформулирован следующим образом: основной — новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, среднетяжелая форма; хроническая ЭБВ-инфекция, реактивация, среднетяжелая форма; осложнение — гепатит умеренной степени активности. Была проведена коррекция лечения — с целью неспецифической иммуностимуляции на фоне текущих вирусных инфекций добавлен нормальный человеческий иммуноглобулин из расчета курсовой дозы 0,3 г/кг внутривенно, разделенной на 3 суток. На фоне проводимой терапии отмечался постепенный регресс имеющейся симптоматики, лихорадка, интоксикация и катаральные явления в итоге были купированы полностью. За день до выписки у пациента в клиническом анализе крови наблюдалась положительная динамика относительно предыдущего исследования, что выражалось в снижении количества лейкоцитов до $14,6 \times 10^9/\text{л}$, однако еще не достигало нормы, сохранении небольшого относительного лимфо- и моноцитоза (соответственно, до 53% и 11%) при исчезновении из поля зрения атипичных мононуклеаров. Показатели коагулограммы к этому моменту полностью нормализовались.

Мальчик был выписан из стационара с улучшением, проведя в нем 23 койко-дня, через 1 месяц от начала заболевания под наблюдение участкового педиатра, инфекциониста и гастроэнтеролога с рекомендациями продолжить щадящую диету (стол № 5), принимать гепатопротектор силимарин в стандартной дозе на 2 недели и пробиотик, содержащий комплекс лактобацилл и бифидобактерий, таким же курсом с последующим исследованием клинического и биохимического анализов крови, УЗИ органов брюшной полости, анализов крови методами ПЦР и ИФА на маркеры ЭБВ.

Заключение

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует трудности диагностики хронической ЭБВ-инфекции, реактивирующейся на фоне текущей

новой коронавирусной инфекции COVID-19, осложнившейся развитием гепатита, имеющего сложный патогенетический механизм развития, в котором, вероятно, в той или иной мере играют роль оба идентифицированных у данного пациента вируса, а также каким образом коррекция диагноза влияет на тактику лечения.

Литература/References:

1. World Health Organization (WHO) Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. (Электронный ресурс). URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (дата доступа 31.03.2020).
2. Cao Q., Chen Y.C., Chen C.L., Chiu C.H. SARS-CoV-2 infection in children: transmission dynamics and clinical characteristics. *J. Formos. Med. Assoc.* 2020; 119(3): 670—673. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.02.009
3. Han X., Li X., Xiao Y., Yang R., Wang Y., Wei X. Distinct characteristics of COVID-19 infection in children. *Front. Pediatr.* 2021; 9:619738. DOI: 10.3389/fped.2021.619738
4. Lu X., Zhang L., Du H. et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(17): 1663—1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073
5. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Исаева Е.И., Ветрова Е.Н., Чернышова А.И., Роменская Э.В., Каражас Н.В. COVID-19 и риск реактивации герпесвирусной инфекции. *Эпидемиол. и инфекц. болезни. Актуал. вопр.* 2021; 11(2):55—62. DOI: 10.18565/epidem.2021.11.2.55-62 [Solomay T.V., Semenenko T.A., Isaeva E.I., Vetrova E.N., Chernyshova A.I., Romenskaya E.V., Karazhas N.V. COVID-19 and the risk of herpesvirus reactivation. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. Aktual'nye Voprosy=Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items.* 2021; 11(2):55—62. (In Russ)]
6. Bu W., Hayes G.M., Liu H., et al. Kinetics of Epstein-Barr Virus (EBV) neutralizing and virus-specific antibodies after primary infection with EBV. *Clin. Vaccine Immunol.* 2016; 23(4):363—69. DOI: 10.1128/CVI.00674-15
7. Draborg A.H., Duus K., Houen G. Epstein-Barr virus in systemic autoimmune diseases. *Clin. Dev. Immunol.* 2013; 2013:535738. DOI: 10.1155/2013/535738
8. Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Дживанширян Г.В., Таточенко В.К. Современное представление об Эпштейна-Барр вирусной инфекции. *Фарматека.* 2019; 26(10):27—34. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.10.27-34 [Polyakova A.S., Bakradze M.D., Dzhivanshiryan G.V., Tatochenko V.K. Modern understanding of Epstein-Barr viral infection. *Farmateka=Pharmateca.* 2019; 26(10): 27—34. (In Russ)]
9. Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Хайменова Т.Ю., Бордин Д.С. Клинические аспекты повреждения печени при COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16(15):18—23. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-15-18-23 [Sandler Yu.G., Vinnitskaya E.V., Khaymenova T.Yu., Bordin D.S. Clinical aspects of liver damage in COVID-19. *Effektivnaya Farmakoterapiya= Effective Pharmacotherapy.* 2020; 16(15):18—23. (In Russ)]
10. Зайцев И.А., Кириенко В.Т. Гепатиты, вызванные вирусом Эпштейна-Барр. *Медицина газета «Здоров'я України 21 сторіччя».* 2016; 382(9): 52. [Zaytsev I.A., Kiriienko V.T. Hepatitis caused by the Epstein-Barr virus. *Meditsinskaya Gazeta «Zdorovyie Ukrainy 21 Stoletiya»=Medical Newspaper «Health of Ukraine of the 21st Century».* 2016; 382(9): 52. (In Russ)]

Статья поступила 23.03.22

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