

Добавляет
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

И.А. Зайцев, д.м.н., В.Т. Кириенко, к.м.н., Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Гепатиты, вызванные вирусом Эпштейна-Барр

Вирус Эпштейна-Барр (ЭБВ, EBV) широко распространен в мире. По некоторым данным, антитела к вирусу выявляют более чем у 90% взрослой популяции независимо от пола, этнической принадлежности и социально-экономического статуса. В экономически развитых странах примерно 50% случаев острой инфекции фиксируются у детей в возрасте <5 лет, следующая вспышка заболевания наблюдается на втором десятилетии жизни.

Вирус неустойчив во внешней среде, и обычно его передача происходит при тесном контакте восприимчивого организма с орофарингеальным секретом серопозитивного субъекта (при поцелуях, интимных контактах, а среди детей в семьях и детских садах — через общие предметы (игрушки) или при откусывании пищи от одного куска).

После инфицирования развивается первичная инфекция (не всегда имеющая очевидные клинические проявления), а через некоторое время, как при инфекции другими представителями семейства *Herpesviridae*, формируется латентная инфекция. Первичная инфекция сопровождается транзитной виремией, последующим адаптивным Т-клеточным ответом, который, собственно, и ведет к развитию латенции вируса в случае иммунокомпетентного организма-хозяина. Последующие эпизоды кратковременной реактивации с репликацией вируса встречаются и в норме. У иммунокомпетентных индивидов реактивация ведет к иммортализации инфицированных В-лимфоцитов и строго регулируется цитотоксическими Т-лимфоцитами, специфичными к литическим и латентным антигенам вируса. При этом какие-либо клинические проявления отсутствуют. Однако у пациентов с клеточным типом иммунодефицита реактивация может сопровождаться появлением симптомов и спровоцировать развитие различных осложнений. Причиной реактивации может быть иммуносупрессия, физические или психические воздействия на организм, а также другие инфекции.

Наиболее частым проявлением первичной ЭБВ-инфекции является инфекционный мононуклеоз. У детей острая инфекция может протекать субклинически, поэтому не диагностируется. У подростков и взрослых, напротив, клинически манифестные формы встречаются чаще и протекают тяжелее. Симптомы включают классическую триаду: лихорадку, фарингит и лимфаденопатию. Несмотря на то что проявления инфекционного мононуклеоза хорошо изучены и описаны, первичная ЭБВ-инфекция представляет определенный интерес для гепатологов.

Считается, что гепатит развивается примерно у 50% больных с клинически очевидным мононуклеозом и проявляется гепатомегалией (10-25%) и повышением активности трансаминаз (обычно в 2-3 раза выше верхней границы показателя в норме), хотя некоторые авторы допускают как более частое

развитие гепатита (в 80-90% случаев мононуклеоза), так и более значительное (в 10-20 раз) повышение аланин-аминотрансферазы (АЛТ).

Большинство исследователей сходится во мнении, что пиковые значения трансаминаз при ЭБВ-инфекции обычно меньше, чем у пациентов с гепатитом А-Е. Уровень ферментов увеличивается постепенно (в течение 1-2 нед от начала заболевания). У большинства пациентов уровень трансаминаз нормализуется в течение месяца, чаще всего — перед разрешением симптомов заболевания.

Также характерно повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и небольшая гипербилирубинемия. Частота последней варьирует. По мнению большинства исследователей, она встречается в 5-10% случаев, другие допускают возможность развития желтухи примерно у половины от общего числа инфицированных (в 45% случаев). Наиболее часто причиной желтухи является вирусиндуцированный холестаз, на что указывают патоморфологические изменения в печени, повышение активности ЩФ и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), зачастую более значительное, чем АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ) (табл. 1). Холестатическая желтуха чаще встречается

Таблица 1. Биохимические показатели у больных с ЭБВ-гепатитом		
Показатель	Степень увеличения	Частота выявления
ЛДГ	↑↑↑	(90-95%)
ЩФ	↑↑	(75-90%)
АЛТ, АСТ	↑	(60-90%)

Таблица 2. Типы латенции ЭБВ и предположительно связанные с этим заболевания	
Типы латенции и экспрессируемые белки	Связанные заболевания
Тип 0 (EBERs, BARTs)	СПИД-ассоциированная плазмобластическая лимфома
Тип I (EBNA1, LMP2, EBERs, BARTs) (BamHI правые фрагменты)	Лимфома Беркитта
Тип II (EBNA1, LMP1, LMP2, EBERs, BARTs)	Лимфома Ходжкина, СПИД-ассоциированная лимфома Беркитта, или первичная эффузионная лимфома Периферическая Т-клеточная лимфома NK/Т-клеточная лимфома, назальный тип Назофарингеальная карцинома (плюс BARF1) Аденокарцинома желудка (плюс BARF1)
Тип III (EBNA1, -2, -3A, -3B, -3C; LMP1, LMP2, EBERs, BARTs)	Посттрансплантационные лимфопролиферативные нарушения СПИД-ассоциированная иммунобластная лимфома, или лимфома мозга Инфекционный мононуклеоз Хроническая активная ЭБВ-инфекция Лимфобластоидные клеточные линии in vitro Связанное с X-хромосомой лимфопролиферативное заболевание
Примечания. EBNA – ядерный антиген ЭБВ; EBER – кодируемая вирусом малая РНК; LMP – латентный мембранный протеин; BART, BamHI – кластеры микро-РНК, кодируемые вирусом; BARF – вирусный белок, выполняющий роль растворимого рецептора колониестимулирующего фактора.	

у молодых женщин, принимающих оральные контрацептивы. Другой важной, но редкой (0,5-3% случаев) причиной повышения билирубина может быть аутоиммунная гемолитическая анемия.

Изменения печеночных функциональных тестов можно обнаружить уже с 5 суток заболевания. Типичные же гистологические изменения обычно развиваются между 10-м и 30-м днем болезни. В печени выявляют плеоморфную инфильтрацию лимфоцитами и моноцитами портальных трактов, перипортальной зоны и синусоидов с формированием лимфоцитарных фокусов. Типичны минимальное набухание и вакуолизация гепатоцитов. Могут

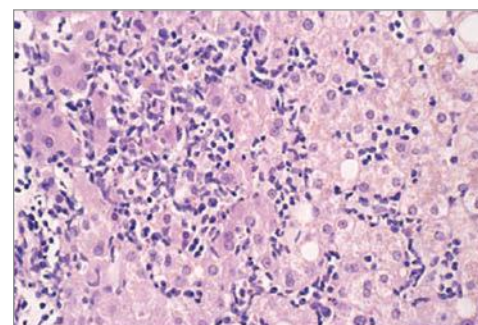


Рис. 1. Скопление активированных купферовских клеток, преимущественно в синусоидах, с единичными некрозами

также фиксироваться пролиферация купферовских клеток и эпителия желчных капилляров, стаз желчи, а также фокальные некрозы и гранулемы (рис. 1). Таким образом, собственно поражение гепатоцитов не характерно для гепатита ЭБВ-этиологии.

Гепатит при инфекционном мононуклеозе обычно протекает не остро, однако описаны случаи fulminantного течения с летальным исходом, в основном при иммуносупрессии, главными причинами которой были: иммунодефицит, связанный с X-хромосомой (болезнь Дункана), лимфопролиферативные заболевания или трансплантация печени (в результате первичной инфекции ЭБВ или реактивации).

Как и другие проявления мононуклеоза, гепатит протекает тяжелее у лиц старше 30 лет. Иногда у таких больных развивается выраженная желтуха, лихорадка, боль в правом подреберье, что может наводить на мысль о механической желтухе. Возможно развитие асцита при тяжелом гепатите, а также аутоиммунное поражение печени после перенесенной ЭБВ-инфекции.

Редко причиной желтухи служит гемофагоцитарный синдром, который характеризуется лихорадкой, гепатоспленомегалией, нарушением синтетической функции печени, цитопенией и значимой гипербилирубинемией и иногда развивается у больных с ЭБВ-инфекцией. Гемофагоцитарный синдром является результатом дисрегуляции Т-киллеров, что ведет к пролиферации и активации лимфоцитов с неконтролируемым гемофагоцитозом и продукцией цитокинов. В очень редких случаях гемофагоцитарный синдром может протекать тяжело и даже стать причиной смерти больных.

Таким образом, гепатит при инфекционном мононуклеозе — довольно частое явление, хотя среди прочих инфекционных и неинфекционных причин появления разных видов желтухи ЭБВ занимает отнюдь не лидирующие позиции. Например, Vine и соавт. (сотрудники специализированного диагностического центра для больных желтухой) сообщают, что за 13 лет наблюдений было выявлено всего 17 пациентов с ЭБВ-гепатитом среди 1995 больных с желтухой или острым гепатитом (0,85% от всех случаев желтухи). Интересно, что клинические проявления мононуклеоза имелись лишь у 2 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом ЭБВ-инфекции.

Как уже отмечалось выше, вслед за первичной инфекцией развивается ее латентная фаза. Согласно наблюдениям В.А. Зуева латенция является одной из форм персистенции вирусной инфекции и клинически никак не проявляется. В случае ЭБВ-инфекции это не вполне соответствует действительности, поскольку вирус, персистируя в лимфоидной ткани и эпителиальных клетках дыхательных путей, изменяет их онкогенный потенциал и является причиной ряда заболеваний. Ограниченная экспрессия генов во время латентной фазы затрудняет распознавание инфицированных клеток цитотоксическими лимфоцитами (CTL) и усложняет установление непосредственной связи между ЭБВ-инфекцией и лимфопролиферативным заболеванием, и это можно рассматривать как настоящий вызов клиницистам и молекулярным биологам. Диагностические критерии основных типов латенции ЭБВ и связанные с этим заболевания представлены в таблице 2.

Продолжение следует.





СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 20 тисяч
лікарів в Україні



20000
ЛІКАРІВ



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно зі стаціонарних телефонів по території України

044 20 500 20

www.synevo.ua



[synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)