

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

Продолжение. Начало в № 9.

В контексте рассматриваемой проблемы гепатитов, вызываемых ЭБВ, наибольший интерес представляет III тип латенции, при котором возможно развитие т. н. хронической активной ЭБВ-инфекции (ХАЭБВ). Ранее персистенцию ЭБВ рассматривали как причину слабости и недомогания у переболевших мононуклеозом людей молодого и среднего возраста. Некоторые авторы отмечали также першение в горле, миалгии, незначительные когнитивные расстройства, ассоциированные с высоким титром антител к раннему антигену ЭБВ (early antigen, EA). Одни клиницисты определяли данное состояние как синдром хронического мононуклеоза, другие — как синдром хронической усталости (СХУ). Однако в последующем предположение о связи этого состояния с ЭБВ-инфекцией не получило должного подтверждения, в основном из-за отсутствия четко очерченных критериев самого состояния и однозначно трактуемых результатов серологических тестов. В настоящее время описанные симптомы рассматриваются как проявление полиэтиологического СХУ и никакого отношения к ХАЭБВ не имеют. Последняя исключительно редко диагностируется среди популяции стран Западной Европы и Северной Америки, в отличие от Азии и Южной Америки. Принципиальным отличием этой формы инфекции является доказанная связь ЭБВ с дисфункцией некоторых органов и систем организма вследствие персистенции вируса в NK- или Т-клетках. ХАЭБВ имеет четко очерченные диагностические критерии. Прежде всего, это длительное (>6 мес) тяжелое заболевание, которому должна предшествовать первичная ЭБВ-инфекция. При этом у пациента должен быть высокий уровень антител литической фазы болезни (VCA IgG $\geq 1:640$ или EA IgG $\geq 1:160$) или уровень ДНК ЭБВ >300 копий/мкг ДНК. Вторым условием является гистологически подтвержденное вовлечение в патологический процесс различных органов или систем организма (интерстициальная пневмония, гемофагоцитоз, увеит, лимфаденит, персистирующий гепатит). Третий критерий предполагает, что в тканях пораженного органа должно содержаться повышенное количество вирусных ДНК, РНК или протеинов, подтвержденное методами гибридизации *in situ* или иммуногистохимическим окрашиванием.

Большинство пациентов с ХАЭБВ имеют плохой прогноз и умирают в течение нескольких лет после установления диагноза вследствие прогрессирующей панцитопении, гипогаммаглобулинемии или НК/Т-клеточной назальной лимфомы. Описаны случаи и более длительного течения заболевания.

ХАЭБВ в Европе и Северной Америке отличается превалированием мягких форм заболевания, иммунный контроль за В-клетками не нарушен или мало

изменен, виремия обычно низкая, а ЭБВ-специфическая продукция ЦТЛ сопоставима с серопозитивными донорами.

Гистологически хронический гепатит, развивающийся у больных с ХАЭБВ, характеризуется портальной и внутридольковой мононуклеарной клеточной инфильтрацией (в основном В- и Т-лимфоциты, редко — плазматические клетки) и жировым перерождением. Подобные изменения позволяют некоторым исследователям характеризовать гепатит как гранулематозный. Некрозы гепатоцитов или нарушения дольковой структуры печени не характерны. К разряду казуистических следует отнести наблюдение, где показана возможность развития портального или даже мостовидного фиброза, а также синдрома исчезающих внутрипеченочных желчных протоков.

Bertolini и соавт. в эксперименте продемонстрировали, что при хроническом ЭБВ-гепатите развивается типичное синусоидальное поражение после инокуляции мышам ЭБВ-инфицированных В-клеток. При этом гепатоциты, в которых бы вирус размножался, выявить не удалось. Кроме того, существуют и другие доказательства того, что ЭБВ не инфицирует гепатоциты. Но поскольку, хотя и с осторожностью, возможность поражения печени при ХАЭБВ признается большинством авторов, были предложены другие механизмы повреждения печени, в частности интегрин-зависимые. Допускается возможность коллатерального повреждения вследствие транскрипции вирусных антигенов в инфицирующих печень лимфоцитах, влияния провоспалительных цитокинов, а также тропизма активированных CD8⁺ ЦТЛ к купферовским клеткам. Противники возможности развития хронического ЭБВ-гепатита у иммунокомпетентных лиц, в свою очередь, приводят убедительные доводы в пользу того, что ЭБВ не может инфицировать гепатоциты в принципе, т. к. они не имеют специфических для прикрепления ЭБВ CD21-эпителиальных рецепторов. Поэтому обнаружение ЭБВ в печени при

гистохимических исследованиях является результатом наличия вируса в лимфоцитарных инфильтратах или «загрязнения» биоптата циркулирующими В-лимфоцитами, содержащими ЭБВ.

С учетом имеющихся противоречий диагноз острого и хронического ЭБВ гепатита должен быть основан на комбинации 4 параметров: повышение активности печеночных ферментов, сочетание серологических маркеров, указывающее на активную инфекцию ЭБВ (табл. 3), типичные гистопатологические изменения и демонстрации вирусного генома в ткани печени с помощью ПЦР или гибридизации *in situ*. Ни один из этих критериев не является достаточным для достоверного диагноза ЭБВ гепатита у больных, не имеющих типичной клиники инфекционного мононуклеоза. Количественное определение ДНК ЭБВ могло бы быть полезным для разграничения ЭБВ-ассоциированных повреждений печени от неспецифической амплификации вирусных геномов в циркулирующих В-клетках, содержащихся в биоптате в печени, однако данный метод пока не стандартизован.

К сожалению, в Украине многие из упомянутых методов диагностики ХАЭБВ и гепатита ЭБВ-этиологии недоступны не только в рутинной практике, но и в условиях университетских лабораторий. В связи с этим нам представляется, что при установлении диагноза целесообразно придерживаться определенных принципов и последовательности действий. Во-первых, следует помнить, что хроническая активная ЭБВ-инфекция является чрезвычайно редким заболеванием, поэтому следует исключить другую этиологию гепатита, используя все возможные методы. Во-вторых, диагноз будет более точным, если есть уверенность, что заболевание продолжается >6 мес, т. е. если имеются доказательства того, что гепатит перешел в хроническую стадию. Наблюдение за пациентом позволит также подтвердить, что серологический профиль, соответствующий хронической инфекции, не является результатом лабораторной

погрешности и с течением времени не меняется. В-третьих, по истечении 6 мес обязательно должна быть проведена биопсия, что даст возможность исключить другие причины гепатита и решить, насколько гистологические изменения соответствуют патоморфологии хронического гепатита ЭБВ-этиологии. Ну и наконец — следует стремиться провести иммуногистохимические методы, которые позволят выявить вирус в биоптате печени.

Специфических методов лечения ЭБВ-гепатита не существует. Ацикловир не оказывает существенного влияния на течение ЭБВ-инфекции. Описано некоторое улучшение при назначении ганцикловира, но его эффективность не доказана РКИ. В то же время эти препараты ингибируют репликацию вируса *in vitro*. Поскольку мишенью упомянутых препаратов является ДНК-полимераза, которая экспрессируется только во время литической инфекции, в латентной фазе заболевания они не эффективны. В связи с этим в лечении заболеваний, связанных с латенцией вируса, и таких, как ХАЭБВ, применяют другие методы, в частности адаптивную иммунотерапию и трансплантацию костного мозга.

Savoldo и соавт. сообщают о 5 пациентах с мягкой/среднетяжелой формой ХАЭБВ, которым была произведена инфузия ЭБВ ЦТЛ с целью иммуномодуляции. Авторы отмечали положительные результаты в виде снижения/исчезновения слабости и недомогания, нормализации температуры и размеров селезенки, регрессии лимфаденопатии. Рецидив заболевания в течение 6-36 мес произошел только у 1 пациента. Аналогичные данные об эффективности переноса специфических к ЭБВ ЦТЛ приводят Kuzushima и соавт.

Kawa и соавт. рассказали о положительном опыте использования трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Однако данный метод лечения не всегда эффективен, а развивающиеся осложнения, связанные с трансплантацией, могут быть самостоятельной причиной летальных исходов. По данным Gotoh и соавт., из 15 пациентов, которым была проведена трансплантация, 7 скончались, в том числе 3 — от вызванных лечением осложнений.

Имеются единичные сообщения о трансплантации печени при фульминантном гепатите. ЭБВ в редких случаях ведет к возникновению гепатита после трансплантации, но может стать причиной посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний. У пациентов с хроническим ЭБВ-гепатитом назначения ритуксимаба после трансплантации почек сопровождалось снижением активности сывороточных трансаминаз и улучшением гистологической картины печени.

Список литературы находится в редакции.



Таблица 3. Интерпретация серологических маркеров ЭБВ-инфекции					
Фаза инфекции	Маркер / Код СИНЭВО				
	Гетерофильные антитела (2165)	VCA-IgM (2028)	VCA-IgG (2071)	EA-IgG (2072)	NA-IgG (2029)
Инкубационный период или отсутствие инфицирования	-	-	-	-	-
Очень ранняя первичная инфекция	±	+	-	-	-
Ранняя первичная инфекция	±	+	+	+	-
Поздняя первичная инфекция	±	±	+	+	± (ОП<0,5)
Атипичная первичная инфекция	±	-	+	+	± (ОП<0,5)
Хроническая инфекция	±	±	+	+	-
Ранняя пост-инфекция	-	-	+	+	+
Поздняя пост-инфекция	-	-	+	-	+
Реактивация	-	+	+	+	± (ОП>0,5)
Атипичная реактивация	-	-	+	+	± (ОП>0,5)



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



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)