

КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ПОЄДНАНИХ ФОРМ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С І
ХРОНІЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ ЕПШТЕЙНА-БАРР

Боднар В.А.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава

Робота є фрагментом НДР академії «Вірусні гепатити В і С сполучені з вірусом простого герпесу: клініко-патогенетичні особливості, підходи до діагностики та лікування».

№ державної реєстрації 0103U001313

Вступ. Клінічні прояви та прогноз HCV-інфекції визначається цілим рядом факторів, серед яких, перш за все, виділяють особливості вірусу та фактори «хазяїна». Деякі з них добре відомі. Це, насамперед, значне вірусне навантаження при інфікуванні, висока швидкість реплікації вірусу, стійкість до імунної відповіді та імунодефіцитний стан. Імуносупресія – важлива умова для прогресування хронічного гепатиту С (ХГС). Відомо, що ендогенними факторами імуносупресії, які сприяють прогресуванню HCV-інфекції, є дефіцит імуноглобулінів, уремія, похилий вік, надлишок заліза в печінці, коінфекція іншими вірусами, особливо вірусом гепатиту В, ТТ, ВІЛ тощо [1,7,8]. Обговорюється можливість поєднання HCV-інфекції з інфікуванням вірусами родини Herpesviridae (Епштейна-Барр (ЕБВ), цитомегаловірусом), участь яких у розвитку імуносупресії і, відповідно, недостатньої відповіді організму хазяїна на вірусне навантаження, останніми роками активно вивчається [3]. Доведена можливість посилення реплікації вірусу гепатиту С (ВГС) ядерним антигеном 1 вірусу Епштейна-Барр (ЕБНА 1) [9]. Однак на сьогодні питання про перебіг поєднаних реплікативних форм ХГС та хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції (ХЕБВІ) залишається не з'ясованим.

Мета дослідження – вивчити клінічні характеристики ХГС у хворих з реплікативною формою ХЕБВІ.

Матеріал та методи дослідження. Для реалізації поставленої мети обстежили 32 хворих із ХГС у фазі реплікації, з яких у 20 ХГС діагностували

як моноінфекцію (І група), а у 12 – як поєднану з реплікативною формою ХЕБВІ (ІІ група). Вік обстежених - від 25 до 56 років, чоловічої статі – 18, жіночої – 12. Тривалість інфікування ВГС – від 1 до 10 років. Групи порівняння були рівноцінні за статтю, віком, тривалістю інфікування та генотипом ВГС.

Діагноз ХГС встановлювався згідно міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) і міжнародної класифікації хвороб печінки, прийнятої на Всесвітньому конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994). Діагноз верифікували виявленням специфічних серологічних маркерів HCV (anti-HCV IgM, anti-HCV IgG, anti-HCV core/NS -3, -4, -5) методом ІФА (тест-системи «DIA-HCV» АТЗТ НВК «Діапрофмед» (Україна) та НВО «Диагностические системы» (Росія) та РНК HCV методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (тест-системи «Ампли-Сенс HCV-240s/ВКО-440 (Росія).

Діагноз ХЕБВІ встановлювали на підставі комплексу клінічних, серологічних та молекулярно-біологічних досліджень [4,5,6]. Її клінічними формами у обстежених хворих були: активна – 8 (66,6%) осіб і стерта – 4 (33,3%); в усіх – у фазі реплікації. Діагноз підтверджували виявленням специфічних серологічних маркерів ЕБВ (anti-VCA IgM, anti-VCA IgG, anti-EA IgG, anti-EBNA IgG) методом ІФА (тест-системи виробництва АТЗТ НВК «Діапрофмед» (Україна) та «Вектор-Бест» (Росія). ДНК ЕБВ у сироватці крові виявляли методом ПЛР тест-системами ЦНДІ Епідеміології МОЗ РФ (м.Москва).

Для виключення інфікування іншими гепатотропними вірусами проводилося дослідження HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-Hbcor (сумарні), anti-HDV, сироватки тестували також на anti-HIV.

Всім хворим проведено ретельне загальноклінічне обстеження, проаналізовані дані амбулаторних карт, при потребі для огляду залучалися консультанти.

Крім загальноклінічних методів обстеження проводилися біохімічні дослідження, які включали визначення активності аланінамінотрансферази

(АЛАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), гамаглутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), вмісту білірубину та його фракцій, загального білка та білкових фракцій, сечовини, сечової кислоти, креатиніну, холестерину тригліцеридів, С-реактивного білка, серомукоїду, ревматичного фактору та титру АСЛ-О на автоматичному біохімічному аналізаторі «SUPER Z-818» (Японія), використовуючи реактиви компанії «HUMAN».

Ультразвукове дослідження виконувалося відносно еталонного середовища на ультразвуковому сканері «Toshiba SSA-220A» (Японія) конвексним датчиком 3,75 МГц з використанням загальноприйнятої поліпозиційної методики огляду. Оцінювалися розміри та структура печінки, жовчного міхура, селезінки, нирок, біліарна та судинна система печінки.

Для статистичної обробки результатів дослідження використовували методи описової статистики з використанням критерію Стьюдента. У випадках, коли результати дослідження мали дискретний характер розподілу, їх аналізували із застосуванням непараметричного методу – критерію Манна-Уїтні. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та обговорення. Поглиблений аналіз клінічних характеристик ХГС показав, що його перебіг як при моно-, так і при мікст-інфекції був типовим з переважанням малосимптомних форм [2]. Так, близько половини обстежених в обох групах (45% в I та 41,7% в II) скарг не пред'являли. В інших виявлялися ознаки типових синдромів клінічно маніфестної форми ХГС: астеничного, диспепсичного, больового, артралгічного, гепато-, спленомегалії або їх поєднання.

Астеничний синдром діагностували у переважної більшості хворих як I - 55%, так і II - 58,3% груп. Його основними клінічними ознаками були загальна слабкість, швидка втомлюваність, періодичний головний біль, зниження працездатності. Найчастіше хворі скаржилися на загальну слабкість та зниження працездатності - 11 (55%) в I та 7 (58,3%) в II групі. На швидку втомлюваність вказувала така ж кількість обстежених - 11 (55%) в I та половина - 6 (50%) у II групах. Помірний головний біль періодично турбував 3 (15%)

хворих I та 2 (16,6%) II групи. Астенічний синдром, як самостійний суб'єктивний клінічний прояв ХГС, зареєстрований лише в 1 хворого I групи, в усіх інших він поєднувався з ознаками таких типових синдромів гепатиту, як больовий, диспепсичний тощо.

Больовий синдром діагностували у 50% хворих I та 58,3% II груп. Локалізація больових відчуттів була різною. На важкість та/або біль в правому підребер'ї скаржилася половина - 10 (50%) хворих I та переважна більшість - 7 (58,3%) II груп, в лівому - 5 (25%) і 4 (33,3%) відповідно. Відчуття важкості в гастродуоденальній ділянці хворі I групи відмічали вдвічі частіше - 8 (40%) осіб (в II - 2 (16,6%). Кожен четвертий з обстежених як у I, так і у II групах вказували на біль за ходом петель кишечника.

Диспепсичний синдром діагностували з однаковою частотою в групах - майже у половини (45%) хворих як з моно- так і з мікст-інфекцією (41,6%). В усіх ознаки диспепсичного синдрому поєднувалися з ознаками больового та астенічного. Основними клінічними проявами диспепсичного синдрому були: зниження апетиту, гіркота в роті, нудота, проноси. Так, на гіркоту в роті скаржилися 9 (45%) хворих в I та 5 (41,6%) в II групі, на зниження апетиту - 8 (40%) та 4 (33,3%) відповідно. Пронеси після порушень дієти хворі відмічали з однаковою частотою в групах - 15% в I та 16,6% в II. Закрепи турбували обстежених обох груп: 5(25%) в I та 4 (33,3%) в II і поєднувалися з відчуттям дискомфорту та болем за ходом петель кишечника. На нудоту в ранкові години, натщесерце, вказували лише хворі з мікст-інфекцією - 2 (16,6%) особи.

Ознаки артралгічного синдрому частіше виявляли у хворих з мікст-інфекцією - у 16,6% (з моноінфекцією - у 5%). Хворі I групи скаржилися на періодичний ниючий біль у дрібних суглобах, в II - у процес залучалися також крупні суглоби (гомілково-ступневі, колінні та ліктьові) з припухлістю, почервонінням шкіри над ними та обмеженням рухів.

Окрім типових клінічних синдромів ХГС, хворі, переважно з мікст-інфекцією, скаржилися на підвищення температури тіла, кашель, закладеність носу, схуднення тощо.

Так, на підвищення температури до субфебрильних цифр вказували лише обстежені II групи - 7 (58,3%) осіб. Температура, як правило, підвищувалася ввечері без чіткої періодичності, супроводжувалася слабкістю, а у 2 (16,6%) обстежених – ознобом. На кашель з відходженням незначної кількості харкотиння, частіше скаржилися хворі з мікст-інфекцією 5 (41,6%) (з моноінфекцією – 1 (5%), $p < 0,05$). Закладеність носу відмічали хворі переважно II групи – 4 (33,3%) (в I – 2 (10%), $p < 0,05$). У одного хворого з мікст-інфекцією зафіксоване значне зниження маси тіла (близько 10 кг за півроку).

При об'єктивному обстеженні у хворих виявляли зміни характерні як для ХГС, так і для хронічної ЕБВ-інфекції. Загалом відхилення від норми при об'єктивному обстеженні спостерігалися у 16 (80%) хворих I та 11 (91,6%) II груп. Шкіра переважно мала блідо-рожевий колір, і лише у 2 (16,6%) хворих II групи виявилася жовтушною. Значно частіше відмічалася крайова субіктеричність склер: у 9 (45%) хворих в I та у 6 (50%) в II групах. Шкірний висип у хворих з мікст-інфекцією виявлявся у 2,5 рази частіше - 6 (50%) осіб (в I – 4 (20%), $p < 0,05$) і характеризувався еритематозно-папульозною або геморагічною висипкою (в I групі – еритематозною).

Гіперемія, зернистість слизової оболонки ротоглотки та помірна гіпертрофія мигдаликів відмічалася у хворих обох груп, але при мікст-інфекції – значно частіше - 9 (75%) осіб, (I - 2 (10%), $p < 0,05$).

Пальпаторно збільшення лімфатичних вузлів виявлено у переважної більшості обстежених з мікст-інфекцією - у 9 (75%) (з моно- - у 6 (30%), $p < 0,05$). У всіх хворих з мікст-інфекцією лімфаденопатія мала генералізований характер, тоді як при моноінфекції всі групи лімфовузлів виявилися збільшеними лише у 2 (10%) хворих, в інших - переважно задньошийні та підщелепні. Діаметр лімфатичних вузлів у обстежених обох груп не перевищував 1,0 см, окрім двох (16,6%) хворих з мікст-інфекцією, в яких пахвинні лімфовузли були збільшені до 2,0 см. Лімфатичні вузли в усіх хворих при пальпації були безболісні, мали еластичну консистенцію, не спаяні між собою, шкіра над ними не була зміненою.

При фізикальному огляді змін з боку легень нами виявлено не було.

При обстеженні серцево-судинної системи зміни реєструвалися у хворих обох груп старше 45 років, були обумовлені супутньою гіпертонічною хворобою (при мікст-інфекції – у 4 (33,3%), при моно- - у 3 (15%) осіб), і характеризувалися розширенням меж серця вліво на 1-2 см, акцентом II тону над аортою.

При пальпації органів черевної порожнини біль у правому підребер'ї відмічали 10 (50%) хворих I та 7 (58,3%) II груп, в лівому – 5 (25%) та 4 (33,3%) відповідно. У 5 (25%) обстежених I та 3 (25%) II групи петлі кишечника були спазмовані, їхня пальпація – болючою. Гепатомегалію діагностували у переважної більшості хворих - 16 (80%) з моно- і 11 (91,6%) з мікст-інфекцією. При пальпації край печінки був помірно болючим у 10 (50%) хворих I та 7 (58,3%) II груп. Консистенція печінки зберігалася еластичною у 25% хворих I та 16,6 % II груп, набула щільності - у 55% та 75% обстежених відповідно.

Гепатомегалія поєднувалася зі спленомегалією у 8 (40%) хворих в I та у 6 (50%) в II групах. Пальпація селезінки в 5 (25%) та 4 (33,3%) хворих відповідно групам супроводжувалася болем помірної інтенсивності.

Патологічні зміни кістково-суглобового апарату відмічалися лише у хворих з мікст-інфекцією – у 2 (16,6%): в одного - припухлість, помірне почервоніння, болючість при пальпації гомілково-ступневих суглобів та пальців ступні, у другого – ознаки артриту колінного та ліктьового суглобів.

Збільшена щитоподібної залози пальпаторно виявлялася у 2 (10%) хворих I і 2 (16,6%) II груп. Шкіра над залозою не була зміненою; її пальпація больовими відчуттями не супроводжувалася.

Видимих патологічних змін з боку сечостатевої та нервової систем при об'єктивному огляді в обстежених нами хворих не виявили.

З урахуванням лабораторних та інструментальних методів обстеження з'ясовано, що в обстежених обох груп виявлялися позапечінкові ураження, які діагностувалися достовірно частіше у хворих з мікст-інфекцією – у 9 (75%) (в I - 6 (30%). Спектр позапечінкових проявів характеризувався ураженням шкіри,

суглобів, щитоподібної та підшлункової залоз. Так, ураження шкіри діагностовали у 50% хворих II та 20% I груп, суглобів – у 16,6% та у 5% відповідно. Ендокринні порушення у вигляді аутоімунного тиреоїдиту, цукрового діабету виявлялися вдвічі частіше у хворих з мікст-інфекцією – у 33,3% (в I групі - у 15%).

В подальшому представилося за доцільне з'ясувати супутні захворювання з урахуванням анамнезу, аналізу амбулаторних карт, додаткових лабораторних та інструментальних методів обстеження та висновків консультантів. Виявилось, що у переважної більшості обстежених, з однаковою частотою, мали місце супутні захворювання – в 13 (65%) I та у 8 (66,6%) II групах. Найчастіше діагностувалися хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту: холецистит з дискінезією жовчного міхура – у 13 (65%) в I та 7 (56,3%) в II групах, панкреатит - у 11(55%) і 8 (66,6%) відповідно, гастродуоденіт - у 8 (40%) хворих I та 2 (16,6%) II групи і виразкова хвороба дванадцятипалої кишки – у 2 (10%) та 1 (8,3%) відповідно.

Патологія серцево-судинної була представлена гіпертонічною хворобою у 3 (15%) хворих I та 4 (33,3%) II груп і хронічною ішемічною хворобою серця (у 3 (15%) та 2 (16,6%) хворих відповідно).

Хворі з мікст-інфекцією мали вірогідно вищу сприйнятливність до хронічних запальних захворювань дихальних шляхів, які загалом діагностували у 8 (66,6%) обстежених (в I групі - у 5(25%), $p<0,05$): тонзилофарингіт – у 9 (75%) хворих з мікст- та у 2 (10%) з моноінфекцією, риніт – у 4 (33,3%) в I та 2 (10%) в II групі, синусит – у 2 (16,6%) та 1 (5%) відповідно групам та бронхіт - в 1 (5%) хворого I групи.

Хронічна патологія сечостатевої системи діагностувалася вдвічі частіше у хворих з мікст-інфекцією: пієлонефрит – у 4 (33,3%), простатит – у 2 (16,6%) (при моноінфекції – у 3 (15%) та у 2 (10%) обстежених відповідно, $p<0,05$).

Зміни нервової системи у хворих обох груп була представлені вторинною дисциркуляторною енцефалопатією – у 2 (10%) обстежених в I та 2 (16,6%) в II групах.

Міопія різного ступеню важкості та ангіопатія сітківки вдвічі частіше діагностувалася у хворих з мікст-інфекцією – у 5 (41,6%) (при моноінфекції – у 3 (15%), $p < 0,05$).

Ураження органів ендокринної системи також вдвічі частіше виявляли у обстежених II групи – 4 (33,3%) (в I – 3 (15%). Зміни щитоподібної залози характеризувалися переважно її дифузною гіперплазією, за винятком 1 (8,3%) хворого з мікст-інфекцією, в якого діагностовано аутоімунний тиреоїдит. Цукровий діабет діагностувався значно рідше – по одному хворому в кожній групі (5% та 8,3% відповідно).

Таким чином, поглиблене клінічне обстеження показало, що при поєднаних реплікативних формах ХГС та ХЕБВІ можливий малосимптомний (41,7%) та клінічно-маніфестний перебіг (58,3%) гепатиту з типовими синдромами: астеничним (58,3%), диспептичним (41,6%), абдомінально-больовим (58,3%), гепатомегалією (91,6%), спленомегалією (50%) та високою частотою позапечінкових уражень (75%); і поєднанням з субфебрилітетом (58,3%), явищами тонзилофарингіту (75%), генералізованою лімфаденопатією (75%).

Література

1. Возіанова Ж.І., Корчинський М. Ч., Сиротинський В.С., Чуба П.С. Проблема вірусних гепатитів-мікст //Сучасні інфекції. - 2000. - № 1. – С. 30-35.
- 2.Громашевська Л.Л. Діагностика хронічного гепатиту С: біохімічні дослідження // Лабораторна діагностика. – 2003. - №4. – С.9-13
3. Практическая гепатология. Под ред. акад. РАМН Н.А.Мухина М.: Медицина, 2004. - 294 с.
4. Крамарев С.А., Литвиненко Н.Г., Палатная Л.А. Эпштейна-Барр-вирусная инфекция у детей // Современная педиатрия. – 2004. – № 34 (5). – С. 13-18.
5. Литвиненко Н.Г. Епштейна-Барр-вірусна інфекція // Інфекційні хвороби у дітей (Клінічні лекції) / За ред. С.О. Крамарєва. – К.: МОРІОН, 2003. – С. 56-68.
6. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш. и др. Клинические формы хронической Эпштейна-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // Лечащий врач. – 2003. – № 9. – С. 32-38.
7. Zein N.N., Arslan M., Li H.J. et al. Clinical significance of TT virus infection in patients with chronic hepatitis C // Amer.J.Gastroenterol.- 1999.- Vol.94.-N10.- P.3020-3027.
8. Soriano V., Rodriguez-Rosado R., Garcia-Samaniego J. Management of chronic hepatitis C in HIV-infected patients // AIDS.- 1999.- Vol.13.- P.539-546.
9. Sugawara Y, Makuuchi M, Kato N, Shimotohno K, Takada K. Enhancement of hepatitis C virus replication by Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen 1 // EMBO J. – 1999. – Vol.18, No.20. – P.5755-5760.

Реферат
КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ПОЄДНАНИХ ФОРМ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С І
ХРОНІЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ ЕПШТЕЙНА-БАРР

Боднар В.А.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава

Проведені дослідження довели, що при поєднаних реплікативних формах ХГС та ХЕБВІ можливий малосимптомний та клінічно-маніфестний перебіг гепатиту з типовими синдромами (астенічним, диспепсичним, абдомінально-больовим, гепатомегалією, спленомегалією), високою частотою позапечінкових уражень; і поєднанням з субфебрилітетом, явищами тонзилофарингіту та генералізованою лімфаденопатією.

Ключові слова: хронічний гепатит С, хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція, клінічний перебіг

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ СОЧЕТАННЫХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОГО
ГЕПАТИТА С И ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ЭПШТЕЙНА-БАРР

Боднар В.А.

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия»,
г.Полтава

Проведенные исследования доказали, что при сочетанных репликативных формах ХГС та ХЭБВИ возможно малосимптомное и клинически-манifestное течение гепатита с типичными синдромами (астеническим, диспепсическим, абдоминально-болевым, гепатомегалией, спленомегалией), внепеченочными поражениями; и сочетанием с субфебрилитетом, явлениями тонзиллофарингита и генерализованной лимфаденопатией.

Ключевые слова: хронический гепатит С, хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция, клиническое течение.