



ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ У ДЕТЕЙ

С.В. Халиуллина^{1,2}, Ф.М. Якупова^{1,2}, Э.И. Насырова^{1,3}, К.В. Михайлова², Ю.А. Раимова^{1,3}, О.А. Назарова¹, В.А. Анохин¹

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

² Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань, Россия

³ Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова, Казань, Россия

Liver damage in infectious mononucleosis in children

S.V. Khaliullina^{1,2}, F.M. Yakupova^{1,2}, E.I. Nasyrova^{1,3}, K.V. Mikhailova², Yu.A. Raimova^{1,3}, O.A. Nazarova¹, V.A. Anokhin¹

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

² Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

³ Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after Professor A.F. Agafonov, Kazan, Russia

Резюме

Цель: оценить клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза, протекающего с поражением печени у детей, госпитализированных в инфекционный стационар.

Материалы и методы: с января 2018 г. по июнь 2021 г. проведено сравнительное ретроспективное исследование. Методом случайной выборки отобрано 200 медицинских карт стационарного больного. Критерии включения: возраст от 1 года до 17 лет, клиника инфекционного мононуклеоза, отсутствие тяжелой сопутствующей патологии. Все пациенты проходили стандартное лабораторное обследование, дополнительно определяли ДНК герпес-вирусов в крови методом полимеразной цепной реакции. В зависимости от наличия синдрома цитолиза (уровень АЛТ > 31 Ег/л) все пациенты были распределены на 2 группы: дети с наличием печеночных проявлений ИМН – 80 пациентов (40 %) и без них – 120 (60 %). Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием статистической программы Statistica 8 (USA).

Результаты: вирус Эпштейна – Барр был причиной развития клиники инфекционного мононуклеоза в 59 % (118/200) случаев моноинфекции и в 14,5 % (29/200) в сочетании с другими герпес-вирусами. Все участники исследования переносили заболевание в среднетяжелой форме. Повышение уровня аланинаминотрансферазы выше 150 U/L регистрировали у 9,5 % (19/200) обследованных, более 1000 U/L не было ни у кого, медиана составила 72,5 (МКР 48–138,5) U/L. Поражение печени чаще регистрировали у детей старше 3 лет, преобладали девочки (53,8 %, $p = 0,017$). У пациентов с поражением печени регистрировали: умеренно выраженные лихорадку и лимфаденопатию ($p < 0,05$), гепатоспленомегалию ($p < 0,001$), лимфоцитарный лейкоцитоз ($p < 0,05$), тромбоцитопению ($p < 0,001$), чаще выявляли атипичные мононуклеары ($p < 0,001$), реже повышение уровня СРБ ($p = 0,008$).

Abstract

The purpose of the study was to evaluate the clinical and laboratory features of infectious mononucleosis with liver damage in children hospitalized in an infectious diseases hospital.

Materials and methods. A comparative retrospective study was conducted from January 2018 to June 2021. 200 Medical records of an inpatient were selected by random sampling. Inclusion criteria: age from 1 to 17 years, clinical presentation of infectious mononucleosis, absence of severe concomitant pathology. All patients underwent a standard laboratory examination, additionally determined the DNA of herpes viruses in the blood by PCR. Depending on the presence of cytolysis syndrome (ALT level > 31 U/l), all patients were divided into 2 groups: children with hepatic manifestations of IMN – 80 patients (40 %) and without them – 120 (60 %). Statistical analysis of the obtained results was carried out using the statistical program Statistica 8 (USA).

Results. Epstein – Barr virus was the cause of the development of IMN clinic in 59 % (118/200) of cases of mono-infection and in 14.5 % (29/200) in combination with other herpes-viruses. All participants in the study had moderate disease. An increase in the level of alanine aminotransferase (ALT) above 150 U/L was recorded in 9.5 % (19/200) of the examined, no one had more than 1000 U/L, the median was 72.5 (MKR 48–138.5) U/L. Liver damage was more often recorded in children older than 3 years, girls predominated (53.8 %, $p = 0.017$). In patients with liver damage, the following were recorded: moderately severe fever and lymphadenopathy ($p < 0.05$), hepatosplenomegaly ($p < 0.001$), lymphocytic leukocytosis ($p < 0.05$), thrombocytopenia ($p < 0.001$), atypical mononuclear cells were detected more often ($p < 0.001$), less often an increase in the level of CRP ($p = 0.008$).

Conclusions. Our study showed that liver damage in IMN is registered in 40 % of hospitalized children. Obviously, children with moderate forms of IMN need laboratory and instrumental monitoring of the state of the hepatobiliary system and appropriate correction of therapy.

Выводы. Наше исследование показало, что поражение печени при инфекционном мононуклеозе регистрируется у 40% госпитализированных детей. Очевидно, что дети со среднетяжелыми формами инфекционного мононуклеоза нуждаются в лабораторном и инструментальном контроле за состоянием гепатобилиарной системы и соответствующей коррекции терапии.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, поражение печени, синдром цитолиза, герпес-вирусы, дети.

Введение

Частота регистрации поражений печени при герпес-вирусных инфекциях колеблется в достаточно большом интервале. Это зависит от целого ряда причин: от того, каким именно представителем семейства *Harpesviridae* произошло инфицирование, от возможностей лабораторной диагностики, возраста больного и пр. Известно, например, что при Эпштейна – Барр вирусной инфекции (ЭБВИ) гепатомегалию регистрируют примерно у 20–90%, а желтуху у 5–10% заболевших [1, 2]. Поражение печени входит в симптомокомплекс врожденной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) и регистрируется в той или иной степени выраженности практически у 100% детей, приобретенная цитомегаловирусная инфекция в 30–80% случаев протекает с отклонениями в биохимических тестах пациентов. Помимо хорошо изученных в этом плане вирусов простого герпеса, появились публикации о ВГЧ-6-ассоциированных поражениях печени [4].

Большинство экспертов сходятся во мнении, что печеночные проявления ЭБВИ не представляют серьезной угрозы здоровью заболевшего, протекают достаточно легко и купируются самостоятельно [3–8]. Однако есть описания и фульминантной печеночной недостаточности у пациентов с ВЭБ-ассоциированным хроническим гепатитом. Предполагают, что вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) может стать своего рода триггером аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита [5, 7].

Традиционно считается, что тяжелые проявления ЭБВИ, включая в том числе и поражение печени, возможны только в условиях иммунодефицита. При первичном инфицировании в ответ на вирус активируется Т-клеточный адаптивный иммунный ответ, который фактически «удерживает» вирус в латентном состоянии. Главную роль в этом процессе играют цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+). В латентную фазу ВЭБ экспрессирует лишь ограниченный объем структурных и неструктурных вирусных белков (около 10), что ограничивает распознавание лимфоцитами инфицированных клеток и создает условия для персистенции вируса [2, 3]. Это, в частности,

Key words: *infectious mononucleosis, liver damage, cytotoxicity syndrome, herpesviruses, children.*

способствует хронизации процесса и сохранению ЭБВ в перmissive клетках пожизненно. При снижении активности клеточно-опосредованного иммунного ответа вероятность перехода латентной фазы цикла в литическую достаточно высока, что клинически будет проявляться лихорадкой, лимфопролиферативным синдромом, а в тяжелых случаях и дисфункцией различных органов и систем, включая гепатобилиарную. Потенциальные причины транзиторной иммуносупрессии весьма разнообразны: это и стрессовые ситуации, и прием некоторых лекарственных препаратов, и инфекционные заболевания.

До недавнего времени все мы находились в условиях пандемии COVID-19. Новые варианты SARS-CoV-2 продолжают распространяться по миру и по сей день. Известно, что для острой SARS-CoV-2-инфекции характерна лимфоцитопения с потерей до 80% периферических Т-клеток [9]. Одновременно или в след за этим активируется процесс пролиферации CD8+ Т-лимфоцитов. Возникает феномен так называемого «сосущего дефицита и активации», что в конечном итоге способствует дисбалансу адаптивных Т-клеточных ответов [9–11]. В этой ситуации вероятность реактивации латентной вирусной инфекции (в нашем случае герпес-вирусной) очень высока. Это демонстрируют и эпидемиологические наблюдения [12].

Цель исследования — оценить клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза, протекающего с поражением печени у детей, госпитализированных в инфекционный стационар.

Материалы и методы

На базе Республиканской клинической инфекционной больницы г. Казани в рамках сравнительного ретроспективного исследования методом случайной выборки было отобрано 200 медицинских карт стационарного больного (форма 003/у). Все пациенты — дети в возрасте от 1 года до 17 лет включительно. Период госпитализации — с января 2018 г. по июнь 2021 г. Критерии включения: наличие симптомов инфекционного мононуклеоза/мононуклеозоподобного синдро-

ма (ИМН). Критерии исключения: отсутствие инфицирования SARS-CoV-2 (по данным лабораторных исследований), тяжелая сопутствующая патология, требующая лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии. Срок наблюдения – до момента выписки из стационара (с улучшением или выздоровлением). Диагноз «Мононуклеозоподобный синдром» устанавливали при наличии типичной клиники. Наличие атипичных моноклеаров в общеклиническом анализе крови (> 11%) позволяло установить диагноз «Инфекционный моноклеоз».

Все пациенты проходили стандартное лабораторное обследование, включавшее: общеклинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови с определением уровня аланин- и аспаратаминотрансферазы (АЛТ, АСТ), билирубина (общий, прямой, непрямой), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), мочевины, С-реактивного белка (СРБ) и пр. Для выявления этиологии заболевания проводили определение ДНК вирусов простого герпеса-1,2 (ВПГ-1,2), ВЭБ, цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса герпеса человека-6 (ВГЧ-6) в крови методом ПЦР (количественно). У пациентов с клинико-лабораторными признаками поражения печени дополнительно определяли маркеры вирусных гепатитов. В нашем исследовании больных с классическими вирусными гепатитами выявлено не было.

Одной из задач нашего исследования было выявление определенных клинических и/или лабораторных показателей (в рамках ограниченных возможностей амбулаторного обследования при первичном обращении), которые помогли бы на ранних этапах диагностики прогнозировать развитие возможного поражения гепатобилиарного тракта у больных с ИМН. Для этого данные отбирались в максимально ранние сроки госпитализации, до назначения терапии (в том числе антибактериальной).

В зависимости от наличия синдрома цитолиза (уровень АЛТ > 31 Ед/л) все пациенты были распределены на 2 группы: дети с наличием печеночных проявлений ИМН – 80 пациентов (40%) и без них – 120 (60%).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием статистической программы Statistica 8 (USA). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился с помощью теста Шапиро – Уилка. Нулевую гипотезу отклоняли при пороговом уровне статистической значимости (p), равном 0,05. В случае невыполнения данного условия использовали непараметрические методы статистического анализа. При нормальном распределении признака из мер центральной тенденции использовали среднюю (M), из мер рассеяния – стандартное отклонение (SD), при распределении признака, отличном от нормального, определяли медиану (Me) и межквартильный размах (МКР, значения 25-го и 75-го процентилей) соответственно. При расчете объектов исследования в группе результат представляли в виде процентов и абсолютных значений в группе (%; n/N). Для определения достоверности различий между сравниваемыми группами, в зависимости от типа распределения признаков и количества наблюдений, использовали критерий Стьюдента, Манна – Уитни (для порядковых переменных) и критерий χ^2 Пирсона (для номинальных данных), точный критерий Фишера. Наличие и силу связи между изучаемыми признаками рассчитывали с использованием метода ранговой корреляции по Спирмену.

Результаты исследования

Все участники исследования переносили заболевание в среднетяжелой форме. Медиана возраста пациентов в группах, половые различия и этиологическая верификация диагноза представлены в таблице 1.

Таблица 1

Основные характеристики пациентов (пол, возраст) с ИМН в зависимости от наличия/отсутствия повреждения печени

Показатель	Группа 1 ¹ n = 80	Группа 2 n = 120	p ²
	В % (абс. знач.)		
Доля девочек	53,8% (43)	36,7% (44)	0,017
Возраст в годах (Me; МКР) ³	5,5 (3–9)	3 (2–4)	0,187
Обнаружение ДНК в крови:			
ВЭБ	82,5% (66)	43,3% (52)	< 0,001
ВГЧ-6	6,3% (5)	27,5% (33)	< 0,001
ЦМВ	–	1,6% (2)	
ВПГ-1,2	–	0,8% (1)	
ВЭБ + ВГЧ-6	7,5% (6)	14,5% (17)	0,147

Окончание таблицы 1

Показатель	Группа 1 ¹ n = 80	Группа 2 n = 120	p ²
	В % (абс. знач.)		
ВЭБ + ЦМВ	—	1,6% (2)	0,771
ВГЧ-6 + ЦМВ	1,3% (1)	0,8% (1)	
ВЭБ + ВПГ-1,2	—	0,8% (1)	
ВЭБ + ВГЧ-6 + ЦМВ	—	1,6% (2)	
ВЭБ + ВГЧ-6 + ВПГ-1,2	—	0,8% (1)	
Отрицательный результат ПЦР	2,5% (2)	6,7% (8)	0,185

¹ – группа 1 – пациенты с клиникой инфекционного мононуклеоза и признаками поражения печени, группа 2 – без признаков поражения печени; ² – уровень статистической значимости различий; ³ – Ме – медиана, МКР – межквартильный размах (25 – 75 процентиля)

Известно, что повышение уровня АЛТ в крови больных ИМН редко бывает значительным. Обычно он не превышает 5 норм. В нашем исследовании доля детей с повышением аланинаминотрансферазы выше 150 U/L регистрировали у 9,5% (19/200) обследованных, более 1000 U/L не было ни у кого. Медиана уровня АЛТ составила 72,5 (МКР 48 – 138,5) U/L. Клинико-лабораторные характеристики поражения печени у детей с ИМН представлены на рисунке 1. Увеличение печени и селезенки определяли при объективном осмотре (пальпация, перкуссия).



Рис. 1. Доля больных с различными симптомами поражения печени при ИМН (данные приведены в %)

С учетом того, что печеночные проявления при ИМН регистрировали чаще у детей старшего возраста, мы оценили корреляцию выраженности синдрома цитолиза с возрастом заболевших. Связь действительно была выявлена ($R\ 0,37$; $p < 0,001$). Данные приведены на рисунке 2. Интересно, что уровень АСТ в крови наших больных не зависел от возраста ($p = 0,1$).

Клинико-лабораторные особенности ИМН с поражением печени и без него приведены в таблице 2.

При оценке возможных связей поражения печени с другими клинико-лабораторными маркерами

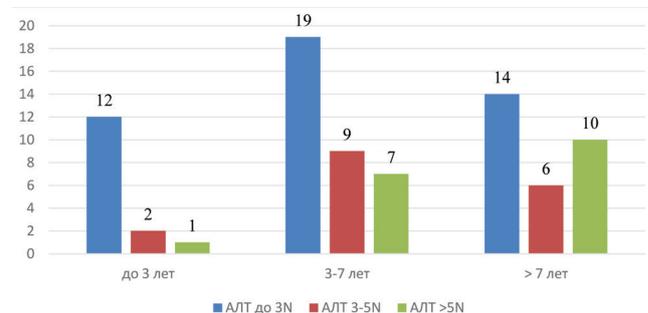


Рис. 2. Кратность повышения уровня АЛТ у детей разных возрастных групп, больных ИМН (данные приведены в абсолютных значениях, N = 80)

Таблица 2

Клинико-лабораторные особенности ИМН в зависимости от наличия синдрома цитолиза

Показатель	Группа 1 ¹ n = 80	Группа 2 n = 120	p ²
	В % (абс. знач.)		
День болезни на момент госпитализации ³	5 (3 – 8)	4 (3 – 6)	0,257
Длительность госпитализации ³	6 (5 – 7)	5 (4 – 6)	0,696
Доля детей с субфебрилитетом (до 38 °С)	36,3% (29)	4,2% (5)	< 0,001
Доля детей с умеренной лихорадкой (до 39 °С)	40% (32)	25% (30)	0,024
Доля детей с высокой лихорадкой (выше 39 °С)	23,7% (19)	70,8% (85)	< 0,001
Продолжительность лихорадки ³	6 (4 – 8)	5 (4 – 7)	0,786

Окончание таблицы 2

Показатель	Группа 1 ¹ n = 80	Группа 2 n = 120	p ²
	В % (абс. знач.)		
Значимое увеличение шейной группы лимфоузлов (более 2 см, «пакетом»)	15% (12)	30% (36)	0,015
Генерализованная лимфаденопатия	66,3% (53)	63,3% (76)	0,672
Экссудативный тонзиллит	88,8% (71)	86,7% (104)	0,662
Храп по ночам, затруднение носового дыхания	68,8% (55)	67,5% (81)	0,852
Одутловатость/отек лица	13,8% (11)	—	
Иктеричность кожи и склер	3,8% (3)	—	
Экзантема	18,8% (15)	17,5% (21)	0,821
Гепатомегалия (клиническое обследование)	19% (15)	32,5% (39)	0,031
Гепатомегалия (по данным УЗИ)	13,8% (11)	13,3% (16)	0,932
Спленомегалия (клиническое обследование)	6% (5)	14,2% (17)	0,079
Спленомегалия (по данным УЗИ)	25% (20)	23,3% (28)	0,786
Гепатоспленомегалия (клиническое обследование)	70% (56)	39,1% (47)	< 0,001
Гепатоспленомегалия (по данным УЗИ)	53,8% (43)	36,7% (44)	0,017
Необходимость в назначении короткого курса глюкокортикостероидов	35% (28)	50% (60)	0,036
Лейкоцитоз в общеклиническом анализе крови (ОАК) при поступлении в стационар	62,5% (50)	48,3% (58)	0,048
Нейтрофилез	3,8% (3)	41,7% (50)	< 0,001
Лимфоцитоз	20% (16)	10% (12)	0,045
Моноцитоз	38,8% (31)	25,8% (31)	0,053
Атипичные мононуклеары (> 11%)	52,5% (42)	9,2% (11)	< 0,001
Тромбоцитопения (< 150×10 ⁹ /л)	30% (24)	2,5% (3)	< 0,001
СРБ	77,5% (62)	90,8% (109)	0,008

¹ – группа 1 – пациенты с клиникой инфекционного мононуклеоза и признаками поражения печени, группа 2 – без них;

² – уровень статистической значимости различий; ³ – Me – медиана, МКР – межквартильный размах (25 – 75 процентиля).

ИМН были выявлены следующие корреляции: с продолжительностью госпитализации (R 0,21, p = 0,028); с выраженностью лихорадки (R – 0,22; p = 0,001); с наличием гепатомегалии (R 0,29, p = 0,003) и спленомегалии (R 0,39, p < 0,001); с количеством тромбоцитов в ОАК (R – 0,48, p < 0,001); нейтрофилов (R – 0,6, p < 0,001), лимфоцитов (R 0,48, p < 0,001) и атипичных мононуклеаров (R 0,6, p < 0,001).

Клинических признаков геморрагического синдрома не выявляли ни у кого, но у 2 детей отмечали снижение уровня ПТИ ниже 70%. При этом уровень билирубина оставался в пределах возрастной нормы, а подъем АЛТ не превышал 10 норм.

Обсуждение

Инфекционный мононуклеоз и мононуклеозоподобный синдром – нередкая сегодня детская патология, связанная с инфицированием вирусами семейства *Herpesviridae*. Примерно в 90% случаев, по данным литературы, она ассоциирована с инфицированием либо с реактивацией ВЭБ [13, 14]. В нашем исследовании также именно вирус Эпштейна – Барр был причиной развития клиники ИМН в 59% (118/200) случаев как возбуди-

тель моноинфекции и в 14,5% (29/200) в сочетании с другими представителями семейства. Важно отметить, что именно ДНК ВЭБ значимо чаще выявляли в крови детей с синдромом цитолиза при ИМН. Интересно, что у 10 детей (5%) определить этиологию заболевания не удалось вовсе.

ИМН относят к заболеваниям с благоприятным прогнозом. У иммунополноценных лиц острая инфекция протекает нетяжело, в 80 – 90% случаев – в легкой форме. Но чем старше становится ребенок, тем полномасштабнее разворачивается клиническая симптоматика: инфекционно-токсический синдром (лихорадка), генерализованная лимфаденопатия, тонзиллофарингит, гепатоспленомегалия. Та же возрастная зависимость описана и в случаях ИМН, протекающего с клиникой гепатита. В нашем исследовании пациенты с поражением печени, объективным маркером которого является синдром цитолиза (субклинический трансаминалит) [13, 14], были старше. Выявлена корреляция возраста заболевших с уровнем АЛТ крови. Кроме того, оказалось, что девочки чаще, чем мальчики, переносят ИМН с поражением гепатобилиарной системы (p = 0,017).

Патогенез гепатита при ИМН на сегодняшний день до конца не изучен. Существуют 2 гипотезы: прямое повреждение гепатоцитов вирусом (вирусные частицы обнаружены в гепатоцитах) и опосредованное — медиаторами воспаления (фактор некроза опухоли α , интерферон- γ и лиганд Fas), которые экспрессируются активными CD8+ -клетками [13, 14]. Г.Г. Тотолян описывает морфологические изменения в печени при ВЭБ-инфекции как портальную, перипортальную и синусоидальную лимфомоноцитарную инфильтрацию с пролиферацией купферовских клеток и желчных канальцев в сочетании с изолированным или сливным гепатоцеллюлярным некрозом и гранулематозными изменениями [4]. При этом мононуклеарные клетки могут усугублять ситуацию, инфильтрируя печеночные дольки или портальные поля [4]. Очевидно, что такого рода ситуация должна проявляться клинико-лабораторными изменениями. Однако гепатиты при ИМН, как уже указывалось, протекают нетяжело, симптоматика их достаточно быстро купируется, хотя случаи хронического течения ЭБВ-гепатитов возможны [3–8].

У наших пациентов поражение печени проявлялось синдромом цитолиза у 80 пациентов (40%), а вот признаки холестаза регистрировались примерно у каждого десятого ребенка. Значимого повышения уровня билирубина мы не наблюдали, максимальные значения показателя зафиксировали у ребенка 6 лет — 127 мкмоль/л. Уровень АСТ был повышен у 97,5% (195) пациентов. Мы объясняем это в том числе возможным токсическим влиянием жаропонижающих препаратов, поскольку лихорадка была ведущим симптомом ИМН у наших пациентов, ее регистрировали у 100% госпитализированных. Длительность синдрома цитолиза при ИМН, по данным литературы, составляет в среднем 4 недели [13]. Ретроспективный дизайн нашей работы не позволил отследить динамику регресса поражений печени у наших пациентов, но косвенно об этом можно судить по длительности госпитализации больных, поскольку выписка из стационара предполагает значимое клинико-лабораторное улучшение. В нашем исследовании длительность госпитализации статистически значимо не различалась между сравниваемыми группами, составляя в среднем 5–6 дней.

Интересно, что выраженность лихорадки была максимальной в группе детей без печеночных проявлений, причем различия между сравниваемыми группами по этому признаку статистически значимы (на повышение температуры выше 39°C жаловались 23,7% (19/80) обследованных с гепатитом против 70,8% (85/120) в группе сравнения), а вот продолжительность лихорадки, напротив, была большей в сочетании с печеночными проявлениями.

Особый интерес для нас представляла ранняя диагностика возможного поражения печени по результатам клинического осмотра и стандартного, доступного для амбулаторного звена обследования. При сравнении групп между собой мы выявили, что для вариантов ИМН с поражением печени, наряду с повышением уровня АЛТ (чаще до 3 норм), билирубина и (нечасто) маркеров холестаза, характерны: менее выраженное увеличение шейной группы лимфоузлов ($p = 0,015$); увеличение и печени, и селезенки ($p < 0,001$); менее выраженная, но более продолжительная лихорадка ($p < 0,05$). В общеклиническом анализе крови при ИМН с поражением печени чаще наблюдаются лимфоцитоз ($p = 0,045$), наличие атипичных мононуклеаров ($p < 0,001$) и тромбоцитопения ($p < 0,001$). Для ИМН без гепатита, напротив, характерны более выраженная интоксикация, лихорадка, регионарная лимфаденопатия и более выраженные признаки воспаления по данным лабораторного обследования (нейтрофилез, СРБ).

По результатам нашего исследования складывается общее впечатление, что существует как минимум 2 различных клинических варианта течения инфекционного мононуклеоза: с преобладанием воспалительных изменений в области входных ворот инфекции (синдром ангины (тонзиллит, аденоидит) с выраженной интоксикацией, регионарным лимфаденитом, лабораторными маркерами воспаления, по характеру больше напоминающего бактериальное) и по типу генерализованной инфекции, в нашем случае, с печеночными проявлениями (цитоллиз, гепатоспленомегалия), продолжительной интоксикацией, реакцией иммунной системы (лимфоцитоз). Это предположение требует дальнейшего изучения, поскольку отдаленные последствия перенесенной активной ВЭБ-инфекции пока мало предсказуемы. К сожалению, уже доказано, что этот вирус ассоциирован и с различными видами лимфом, и с назофарингеальной карциномой, и с рассеянным склерозом, и с аутоиммунными гепатитами, и пр.

Заключение

Наше исследование показало, что поражение печени при ИМН регистрируется у 40% детей, нуждающихся в стационарном лечении. Клиника таких вариантов ИМН отличается более продолжительной лихорадкой и гепатоспленомегалией, а результаты лабораторных исследований демонстрируют более выраженный лейкоцитоз, лимфоцитоз и тромбоцитопению, чем у детей группы сравнения. Такие пациенты нуждаются в лабораторном и инструментальном контроле состояния гепатобилиарной системы и соответствующей патогенетической терапии.

Литература

1. Méndez-Sánchez, Nahum. Hepatic manifestations of Epstein-Barr viral infection / Nahum Méndez-Sánchez, Cecilia Aguilar-Domínguez, Norberto C. Chávez-Tapia, Misael Uribe // *Annals of Hepatology*. — 2005. — Vol. 4, Iss. 3. — Pp. 205–209.
2. Petrova, M. Epstein-Barr virus: Silent companion or causative agent of chronic liver disease? / M. Petrova, V. Kamburov // *World Journal of Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 16, Iss. 33. — Pp. 4130–4134.
3. Bunchorntavakul, Chalermrat. Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus Infections of the Liver / Chalermrat Bunchorntavakul, K. Rajender Reddy // *Gastroenterology Clinics of North America*. — 2020. — Vol. 49, Iss. 2. — Pp. 331–346.
4. Вирусы группы герпеса и поражения печени / Г. Г. Тольян [и др.] // *Лечебное дело*. — 2009. — № 2. — С. 4–11.
5. Vento, Sandro. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? / Sandro Vento, Francesca Cainelli // *Autoimmunity Reviews*. — 2004. — Vol. 3, Iss. 1. — Pp. 61–69.
6. Case Report: A Case of Epstein-Barr Virus-Associated Acute Liver Failure Requiring Hematopoietic Cell Transplantation After Emergent Liver Transplantation [Электронный ресурс] / Koji Nakajima, Eitaro Hiejima1, Hiroshi Nihira [et al.] // *Frontiers in Immunology*. — 2022. — Vol. 13. — DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.825806> (дата обращения: 29.08.2023).
7. Epstein-Barr virus infection is associated with a higher Child-Pugh score and may predict poor prognoses for patients with liver cirrhosis [Электронный ресурс] / Jianhua Hu, Xiaoli Zhang, Guodong Yu [et al.] // *BMC Gastroenterology*. — 2019. — Vol. 19, Iss. 94. — DOI: <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1021-1> (дата обращения: 29.08.2023).
8. Da Cunha, Teresa. Epstein-Barr Virus Reactivation Causing Cholestatic Hepatitis [Электронный ресурс] / T. Da Cunha, Sheena Mago, Roopjeet K. Bath // *Cureus*. — 2022. — Vol. 14, Iss. 4. — DOI: [10.7759/cureus.24552](https://doi.org/10.7759/cureus.24552) (дата обращения: 29.08.2023).
9. Moss, P. The T cell immune response against SARS-CoV-2 / P. Moss // *Nature immunology*. — 2022. — Vol. 23. — Pp. 186–193.
10. Kudlay, D. Peculiarities of the T Cell Immune Response in COVID-19 [Электронный ресурс] / D. Kudlay, I. Kofiadi, M. Khaitov // *Vaccines (Basel)*. — 2022. — Vol. 10, Iss. 2. — DOI: [10.3390/vaccines10020242](https://doi.org/10.3390/vaccines10020242) (дата обращения: 29.08.2023).
11. Hermens, J. Maret. Role of T cells in severe COVID-19 disease, protection and long term immunity / Julia Maret Hermens, Can Kesmir // *Immunogenetics*. — 2023. — Vol. 75, Iss. 3. — Pp. 295–307.
12. Реактивация герпес-вирусов — одна из возможных причин развития post-COVID-19 / С.В. Халиуллина, [и др.] // *Вопросы практической педиатрии*. — 2023. — Т. 18, № 3. — С. 100–107.
13. Rutkowska, M. Epstein Barr Virus Hepatitis — A Mild Clinical Symptom or a Threat? [Электронный ресурс] / M. Rutkowska, M. Pokorska-Śpiwak // *Vaccines*. — 2023. — Vol. 11, Iss. 6. — DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines11061119> (дата обращения: 29.08.2023).
14. Bunchorntavakul, Ch. Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus Infections of the Liver / Ch. Bunchorntavakul, K. Rajender Reddy // *Gastroenterology Clinics of North America*. — 2020. — Vol. 49, Iss. 2. — Pp. 331–346.

References

1. Méndez-Sánchez, Nahum. Hepatic manifestations of Epstein-Barr viral infection / Nahum Méndez-Sánchez, Cecilia Aguilar-Domínguez, Norberto C. Chávez-Tapia, Misael Uribe // *Annals of Hepatology*. — 2005. — Vol. 4, Iss. 3. — Pp. 205–209.
2. Petrova, M. Epstein-Barr virus: Silent companion or causative agent of chronic liver disease? / M. Petrova, V. Kamburov // *World Journal of Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 16, Iss. 33. — Pp. 4130–4134.
3. Bunchorntavakul, Chalermrat. Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus Infections of the Liver / Chalermrat Bunchorntavakul, K. Rajender Reddy // *Gastroenterology Clinics of North America*. — 2020. — Vol. 49, Iss. 2. — Pp. 331–346.
4. Virusy gruppy herpesa i porazhenija pecheni / G. G. Toltoljan, G. I. Storozhakov, I. G. Fedorov [i dr.] // *Lechebnoe delo*. — 2009. — № 2. — S. 4–11.
5. Vento, Sandro. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? / Sandro Vento, Francesca Cainelli // *Autoimmunity Reviews*. — 2004. — Vol. 3, Iss. 1. — Pp. 61–69.
6. Case Report: A Case of Epstein-Barr Virus-Associated Acute Liver Failure Requiring Hematopoietic Cell Transplantation After Emergent Liver Transplantation [Elektronnyj resurs] / Koji Nakajima, Eitaro Hiejima1, Hiroshi Nihira [et al.] // *Frontiers in Immunology*. — 2022. — Vol. 13. — DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.825806> (data obrashhenija: 29.08.2023).
7. Epstein-Barr virus infection is associated with a higher Child-Pugh score and may predict poor prognoses for patients with liver cirrhosis [Elektronnyj resurs] / Jianhua Hu, Xiaoli Zhang, Guodong Yu [et al.] // *BMC Gastroenterology*. — 2019. — Vol. 19, Iss. 94. — DOI: <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1021-1> (data obrashhenija: 29.08.2023).
8. Da Cunha, Teresa. Epstein-Barr Virus Reactivation Causing Cholestatic Hepatitis [Elektronnyj resurs] / T. Da Cunha, Sheena Mago, Roopjeet K. Bath // *Cureus*. — 2022. — Vol. 14, Iss. 4. — DOI: [10.7759/cureus.24552](https://doi.org/10.7759/cureus.24552) (data obrashhenija: 29.08.2023).
9. Moss, R. The T cell immune response against SARS-CoV-2 / P. Moss // *Nature immunology*. — 2022. — Vol. 23. — Pp. 186–193.
10. Kudlay, D. Peculiarities of the T Cell Immune Response in COVID-19 [Elektronnyj resurs] / D. Kudlay, I. Kofiadi, M. Khaitov // *Vaccines (Basel)*. — 2022. — Vol. 10, Iss. 2. — DOI: [10.3390/vaccines10020242](https://doi.org/10.3390/vaccines10020242) (data obrashhenija: 29.08.2023).
11. Hermens, J. Maret. Role of T cells in severe COVID-19 disease, protection and long term immunity / Julia Maret Hermens, Can Kesmir // *Immunogenetics*. — 2023. — Vol. 75, Iss. 3. — Pp. 295–307.
12. Reaktivacija herpesvirusov — odna iz vozmoznyh prichin razvitija post-COVID-19 / S. V. Haliullina, V. A. Anohin, Ju. A. Raimova [i dr.] // *Voprosy prakticheskoj pediatrii*. — 2023. — T. 18, № 3. — S. 100–107.
13. Rutkowska, M. Epstein Barr Virus Hepatitis — A Mild Clinical Symptom or a Threat? [Elektronnyj resurs] / M. Rutkowska, M. Pokorska-Śpiwak // *Vaccines*. — 2023. — Vol. 11, Iss. 6. — DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines11061119> (data obrashhenija: 29.08.2023).
14. Bunchorntavakul, Ch. Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus Infections of the Liver / Ch. Bunchorntavakul, K. Rajender Reddy // *Gastroenterology Clinics of North America*. — 2020. — Vol. 49, Iss. 2. — Pp. 331–346.

Авторский коллектив:

Халиуллина Светлана Викторовна — профессор кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, профессор кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(843)267-80-06, e-mail: svekhal@mail.ru

Якупова Фарида Мугарисовна — доцент кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета, доцент кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, к.м.н.; тел.: 8(843)267-80-71, e-mail: faridalet@mail.ru

Насырова Эльмира Ильдаровна — ординатор кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, врач-стажер Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова; тел.: 8(843)267-80-06, e-mail: luxan7@mail.ru

Михайлова Кристина Васильевна — ординатор кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета; тел.: 8(843)236-78-92, e-mail: 1830061999@mail.ru

Раимова Юлия Алексеевна — аспирант кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, врач Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова; тел.: 8(843)267-80-06, e-mail: july_rai@mail.ru

Назарова Ольга Александровна — доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Казанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-917-877-88-02, e-mail: nazarovaoa76@mail.ru

Анохин Владимир Алексеевич — заведующий кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(843)267-81-00, e-mail: anokhin56@mail.ru