

lek. Magdalena Rutkowska

**Charakterystyka zapaleń wątroby w przebiegu pierwotnych zakażeń
herpeswirusowych (wirusem Epsteina-Barr oraz wirusem cytomegalii) u dzieci**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie
nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Maria Pokorska-Śpiewak

Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2026 r.

Streszczenie w języku polskim

Charakterystyka zapaleń wątroby w przebiegu pierwotnych zakażeń herpeswirusowych (wirusem Epsteina-Barr oraz wirusem cytomegalii) u dzieci

Wstęp

Mononukleozą zakaźną jest powszechnie występującą chorobą będącą efektem pierwotnego zakażenia wirusem Epsteina-Barr (EBV, *Human Gamma-Herpesvirus 4* – HHV-4), który jest patogenem wyłącznie ludzkim. Serologiczne cechy przebytej infekcji stwierdza się u ponad 95% dorosłej populacji na świecie, ale większość osób przechodzi zakażenie w sposób bezobjawowy. Zespół objawów podobnych do obserwowanych w mononukleozie zakaźnej może być wywołany również przez wirus cytomegalii (CMV, *Cytomegalovirus*) także należący do rodziny *Herpesviridae*. W przebiegu pierwotnej infekcji EBV i/lub CMV może rozwinąć się zapalenie wątroby (zgodnie z dostępnymi danymi nawet u 80 – 90% dorosłych z mononukleozą zakaźną) – najczęściej o łagodnym do umiarkowanego przebiegu, choć obserwowane są także objawy kliniczne i laboratoryjne cholestazy oraz bezkamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego. Dane literaturowe dotyczące zapalenia wątroby w pierwotnym zakażeniu EBV u dzieci są znacznie bardziej ograniczone niż te odnoszące się do populacji dorosłych. Patogeneza uszkodzenia hepatocytów w zakażeniach EBV i CMV nie jest w pełni wyjaśniona. Oba wirusy nie wykazują tropizmu do komórek wątrobowych ani nabłonka dróg żółciowych. Przypuszczalnie kluczową rolę odgrywa odpowiedź układu odpornościowego indukująca procesy zapalne w wątrobie. W praktyce klinicznej leczenie mononukleozy zakaźnej pozostaje objawowe. Dotychczas nie potwierdzono korzyści ze stosowania acyklowiru, natomiast rola glikokortykosteroidów ogranicza się do wybranych powikłań (np. obturacja dróg oddechowych).

Cele rozprawy doktorskiej

Cele rozprawy doktorskiej były następujące:

1. Analiza przebiegu klinicznego zapalenia wątroby u dzieci z pierwotnym zakażeniem EBV, z uwzględnieniem znaczenia oceny laboratoryjnej funkcji wątroby oraz badania ultrasonograficznego (USG) jamy brzusznej (**Publikacja nr 1.**).
2. Porównanie przebiegu zapalenia wątroby u dzieci z pierwotną infekcją EBV leczonych glikokortykosteroidami (stosowanymi w leczeniu pozawątrobowych powikłań mononukleozy zakaźnej) z grupą pacjentów nieotrzymujących glikokortykosteroidów (**Publikacja nr 2.**).

3. Porównanie przebiegu zapalenia wątroby u dzieci z pierwotnym zakażeniem EBV oraz u dzieci z koinfekcją EBV/ CMV potwierdzoną badaniem serologicznym (**Publikacja nr 3.**).

Materiał i metody

Rozprawa doktorska składa się z cyklu trzech pełnotekstowych publikacji:

1. Badania obserwacyjnego, w którym analizowano przebieg kliniczny zapalenia wątroby u dzieci z pierwotnym zakażeniem EBV (ze szczególnym uwzględnieniem dynamiki zmian aktywności aminotransferaz wątrobowych, częstości występowania cholestatycznego fenotypu choroby, analizy zmian uwidocznionych w badaniu USG) – **Publikacja nr 1.**
2. Badania kliniczno-kontrolnego oceniającego wpływ steroidoterapii stosowanej z powodu pozawątrobowych powikłań mononukleozy zakaźnej na przebieg zapalenia wątroby w pierwotnej infekcji EBV – **Publikacja nr 2.**
3. Badania kliniczno-kontrolnego porównującego przebieg zapalenia wątroby u dzieci z monoinfekcją EBV i pacjentów z koinfekcją EBV/ CMV potwierdzoną badaniem serologicznym – **Publikacja nr 3.**

Wyniki

W **Publikacji nr 1.** wykazano, że częstość występowania objawów związanych z patologią wątroby i dróg żółciowych u dzieci z pierwotnym zakażeniem EBV wynosiła odpowiednio: hepatomegalia – 80,72%, ból brzucha – 31,32%, nudności/ wymioty - 27,11%, żółtaczka – 11,44%, świąd skóry – 11,44%, tkliwość palpacyjna brzucha – 10,84%, ściemnienie moczu – 4,82%, odbarwienie stolca – 1,20%. Podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST) obserwowano od pierwszego do trzeciego tygodnia choroby z tendencją do normalizacji od czwartego tygodnia. Aktywność ALT przekraczała pięciokrotność wartości górnej granicy normy (GGN) dla płci i wieku, najczęściej w pierwszym tygodniu choroby u 44/95 (46,31%) pacjentów. Aktywność AST przekraczała pięciokrotność wartości GGN najczęściej w drugim tygodniu choroby u 33/108 (30,55%) dzieci. Aktywność ALT utrzymywała się powyżej normy przez 3 tygodnie, zaś aktywność AST wykazywała dwa szczyty: w pierwszym tygodniu (średnio $186,34 \pm 148,17$ IU/l) oraz w trzecim tygodniu (średnio $169,00 \pm 140,98$ IU/l). Aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) była podwyższona w pierwszych trzech tygodniach choroby osiągając najwyższe wartości w drugim tygodniu obserwacji (średnio $183,84 \pm 97,48$ IU/l). U 60,53% pacjentów występowało podwyższone stężenie bilirubiny całkowitej. Stężenie bilirubiny związanej przekraczało 20% stężenia bilirubiny całkowitej u 18 (47,37%) dzieci, w każdym przypadku wiązało się to z podwyższoną aktywnością GGTP. U 18/166 (10,84%) pacjentów z zapaleniem wątroby obserwowano kliniczne i laboratoryjne objawy cholestazy, dwanaścioro

(66,66%) z nich było starszych niż 15 lat. U wszystkich pacjentów z objawami cholestazy występowały ultrasonograficzne cechy bezkamiczego zapalenia pęcherzyka żółciowego.

W **Publikacji nr 2.** zidentyfikowano istotne różnice pomiędzy badanymi grupami dotyczące: czasu trwania hospitalizacji, który był dłuższy w grupie pacjentów leczonych glikokortykosteroidami: $5,0 \pm 2,1$ dni vs. $4,3 \pm 2,3$ dni dla grupy nieotrzymującej glikokortykosteroidów ($p = 0,015$); częstości występowania klasycznych objawów mononukleozy zakaźnej, które były częstsze u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami: 84,61% vs. 61,29% w grupie 2 ($p = 0,000$); występowania gorączki, którą częściej obserwowano u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami: 90,38% vs. 79,03% w grupie drugiej ($p = 0,040$); czasu trwania gorączki, która utrzymywała się dłużej u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia glikokortykosteroidami: $7,5 \pm 4,7$ dni vs. $5,9 \pm 4,8$ dni u dzieci nieotrzymujących glikokortykosteroidów ($p = 0,049$); częstości występowania powiększenia wątroby w badaniu palpacyjnym brzucha, co stwierdzano u 85,58% dzieci z grupy pierwszej vs. 72,58% z grupy drugiej ($p = 0,040$); podobnie powiększenie śledziony częściej stwierdzano u dzieci otrzymujących glikokortykosteroidy: 73,08% vs. 56,45% w grupie 2 ($p = 0,027$). Istotne różnice w zakresie wyników badań laboratoryjnych dotyczyły: średniej aktywności ALT w pierwszym tygodniu choroby, która była wyższa u dzieci nieotrzymujących glikokortykosteroidów: $288,82 \pm 170,16$ IU/l (50,00 – 725,00) vs. $205,34 \pm 115,40$ IU/l (39,00 – 516,00) w grupie pierwszej ($p = 0,024$); średniej aktywności AST, która była w obu grupach najwyższa w pierwszym i trzecim tygodniu choroby, jednak różnice te były istotne statystycznie jedynie w grupie dzieci nieleczonych glikokortykosteroidami ($p = 0,024$); średnia aktywność AST istotnie różniła się pomiędzy grupami w pierwszym i trzecim tygodniu choroby: w 1. tygodniu wynosiła $170,63 \pm 159,47$ IU/l (40,00 – 852,00) vs. $218,85 \pm 128,22$ IU/l (42,00 – 589,00) odpowiednio w grupie 1. i 2. ($p = 0,009$); zaś w 3. tygodniu choroby wynosiła $151,09 \pm 138,57$ IU/l (31,00 – 578,00) vs. $235,50 \pm 170,27$ IU/l (67,00 – 617,00) odpowiednio w grupie 1. i 2. ($p = 0,016$).

W **Publikacji nr 3.** wykazano statystycznie istotne różnice w przebiegu zapalenia wątroby pomiędzy dziećmi z potwierdzoną serologicznie pierwotną infekcją EBV (grupa 1.) a pacjentami z potwierdzoną serologicznie koinfekcją EBV/ CMV (grupa 2.). Dotyczyły one częstości występowania poszczególnych objawów choroby: zapalenie gardła i migdałków podniebiennych częściej obserwowano w pierwszej grupie - u 148 (90,24%) vs. 65 (80,25%) w grupie drugiej ($p = 0,047$); wymioty/ nudności częściej występowały w grupie 2. – 35 (43,21%) vs. 45 (27,44%) w grupie 1., $p = 0,010$ (OR = 2,01 [95% CI: 1,15 – 3,51]); ból brzucha zgłaszało 37 (45,67%) dzieci z drugiej grupy vs. 52 (31,71%) dzieci z pierwszej grupy, $p = 0,042$ (OR = 1,81 [95% CI: 1,05 – 3,13]); ściemnienie moczu obserwowano częściej u pacjentów z grupy 2. – 12 (14,81%) niż w grupie 1. – 8 (4,88%), $p = 0,006$ (OR = 3,39 [95% CI: 1,33 – 8,67]). W zakresie diagnostyki

laboratoryjnej i obrazowej istotne różnice dotyczyły: stężenia CRP, które było wyższe u pacjentów z pierwszej grupy – $21,93 \pm 16,54$ mg/dl niż w grupie drugiej – $15,15 \pm 12,85$ mg/dl ($p = 0,001$); odsetka granulocytów obojętnochłonnych w rozmazie ręcznym krwinek białych, który był wyższy w pierwszej grupie – $32,07 \pm 13,25\%$ niż w drugiej – $25,33\% \pm 12,35\%$ ($p = 0,000$); częstości uzyskiwania nieprawidłowych wyników badania USG jamy brzusznej, co częściej zdarzało się w grupie 2. (u 100% badanych) niż w grupie 1. (66,46%), $p = 0,045$. Kryteria cięższego przebiegu choroby (stworzone na potrzeby niniejszego badania) istotnie częściej spełniały dzieci z grupy 2. – 60 (74,07%) vs. 96 (58,54%) w grupie 1., $p = 0,018$ (OR = 2,02 [95% CI: 1,13 – 3,64]).

Wnioski

1. U dzieci z mononukleozą zakaźną ocena aktywności aminotransferaz: ALT, AST, GGTP oraz USG jamy brzusznej mają istotne znaczenie w kontekście zidentyfikowania pacjentów z cięższym, cholestatycznym przebiegiem zapalenia wątroby lub bezkamiczym zapaleniem pęcherzyka żółciowego, którzy wymagają wnikliwej kontroli po ustąpieniu objawów choroby (**Publikacja nr 1.**).
2. Steroidoterapia (najczęściej stosowana celem leczenia obturacji dróg oddechowych w przebiegu mononukleozy zakaźnej) może łagodzić przebieg zapalenia wątroby w pierwotnej infekcji EBV u dzieci (zwłaszcza w pierwszym tygodniu choroby), jednak nie wpływa na wartości parametrów cholestazy i częstość występowania nieprawidłowości dotyczących wątroby i dróg żółciowych uwidacznianych w USG (nie modyfikuje ryzyka rozwoju powikłań). Wczesne obniżenie aktywności ALT i AST u dzieci leczonych steroidami może maskować rzeczywistą dynamikę choroby, dlatego kluczowa jest kontrola aktywności tych enzymów po zakończeniu steroidoterapii (**Publikacja nr 2.**).
3. U dzieci z zapaleniem wątroby w przebiegu pierwotnego zakażenia EBV potwierdzona serologicznie koinfekcja CMV wiązała się z większym nasileniem objawów cholestazy i częstszym występowaniem nieprawidłowości dotyczących wątroby i dróg żółciowych w USG. U tych pacjentów obserwowano też cięższy przebieg zapalenia wątroby (wyższa aktywność ALT i AST) w początkowej fazie choroby (**Publikacja nr 3.**).