

## ФУЛЬМИНАНТНЫЕ СЛУЧАИ ГЕПАТИТА Е

Ильченко Л.Ю.<sup>1</sup>, Малинникова Е.Ю.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П.Чумакова» Российской академии медицинских наук, Москва, Россия (142782, Москва, Ленинский район, посёлок сельского типа Институт Полиомиелита, 27 км Киевского шоссе), e-mail: [institute@poliomyelit.ru](mailto:institute@poliomyelit.ru)

<sup>2</sup>ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования (РМАПО), Москва, Россия (123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1), e-mail: [rmapo@rmapo.ru](mailto:rmapo@rmapo.ru)

При изучении гепатита Е (ГЕ) в регионах с жарким климатом особое внимание уделяли фульминантному течению инфекции у беременных женщин. Сегодня растет число случаев автохтонного (местного, локального) ГЕ в промышленно развитых странах. Установлено, что молниеносный ГЕ встречается от 1% до 4%. Несмотря на многочисленные исследования до сих пор не ясны механизмы, приводящие к тяжелому и смертельному исходу. Описанные случаи фульминантного гепатита, ассоциированного с вирусом гепатита Е (ВГЕ), на территории России носят единичный характер. Сегодня механизм, определяющий тяжесть течения ГЕ у пожилых людей в неэндемичных регионах, нуждается в уточнении. По нашему мнению, не всегда возможно установить причинно-следственную связь между острым ГЕ, сопутствующими заболеваниями печени и смертью больного. Однако факт существования случаев фульминантного ГЕ, представленных в нашей работе, диктует необходимость обратить внимание клинициста к этой проблеме. На этапе постановки клинического диагноза важно включать в алгоритм обследования больных с патологией печени определение серологических маркеров инфицирования ВГЕ (IgM, IgG, РНК ВГЕ).

Ключевые слова: гепатит Е, фульминантный, вирус гепатита Е.

## CASES OF FULMINANT HEPATITIS E

Ilchenko L.Y.<sup>1</sup>, Malinnikova E.Y.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Chumakovs Institute of poliomyelitis and viral encephalitides, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia (142782, Moscow, poselenieMoscovsky, poselok Institute poliomyelita, Kievskoeshosse 27 km), E-mail: [institute@poliomyelit.ru](mailto:institute@poliomyelit.ru)

<sup>2</sup>State budgetary educational institution of additional postgraduate education "Russian Medical Academy of Postgraduate Education", Moscow, Russia (123995, Moscow, ul. Barrikadnaya, 2/1), e-mail: [rmapo@rmapo.ru](mailto:rmapo@rmapo.ru)

Studies of hepatitis E (hepE) in hyperendemic regions have always been focused on the fulminant course of infection in pregnant women. Today, the number of autochthonous (non-imported, local) hepE cases in industrialized countries is increased. The frequency of fulminant hepatitis E is determined to vary from 1 to 4%. Despite numerous studies, there is still no clear understanding of the mechanisms leading to severe liver failure and fatal outcome. Reported cases of fulminant hepatitis associated with hepatitis E virus in Russia are rare. The mechanism that determines the severity of hepatitis E in the elder patients in non-endemic regions needs to be clarified. In our opinion, it is not always possible to establish a causal link between acute hepatitis E, concomitant liver disease and death of the patient. However, the existence of cases of fulminant hepatitis E, described in this paper, requires attention of clinicians to this problem. It is important to include testing for serological markers of hepatitis E virus infection (anti-HEV IgM and IgG, HEV RNA) for patients with liver disease in the current diagnostic algorithms.

Keywords: гепатит Е, фульминантный, вирус гепатита Е.

## Введение

Вирусный гепатит Е (ГЕ) является распространенным заболеванием среди острых вирусных гепатитов в развивающихся странах с тропическим и субтропическим климатом. Однако за последнее десятилетие отмечается рост числа случаев автохтонного (местного) ГЕ в промышленно развитых странах [1-3]. Представлены данные о заболеваемости острым ГЕ в мире: за год регистрируется около 3,4 млн случаев острого ГЕ, в результате которого

умирают 70 тыс. больных и происходит 3 тыс. мертворождений [4]. В подавляющем большинстве работ дано описание ГЕ легкой и среднетяжелой формы, заканчивающейся выздоровлением пациентов. Установлено, что молниеносный ГЕ встречается от 1% до 4% [5]. Однако описанные случаи фульминантного гепатита, ассоциированного с ВГЕ на территории России, носят единичный характер [6].

**Цель исследования** – дать клинико-эпидемиологическое описание случаев фульминантного гепатита с летальным исходом, ассоциированный с острым автохтонным ГЕ, на территории Российской Федерации (РФ) с анализом причин и факторов, влияющих на характер течения этой инфекции.

### **Материал и методы исследования**

Проведен ретроспективный анализ 3 случаев автохтонного ГЕ фульминантного течения. Все пациенты находились на стационарном лечении в многопрофильных больницах Владимира, Москвы и Белгорода.

Обследование больных проводили по общепринятым клиническим, лабораторным и инструментальным методам. Диагноз острого гепатита устанавливали на основании клинико-диагностических критериев, подтвержденных результатами биохимического исследования. Степень тяжести заболевания определялась с учетом выраженности синдрома интоксикации и желтухи. Маркеры инфицирования вирусами гепатитов А (ВГА), В (ВГВ), С (ВГС), D (ВГD), Эпштейна – Барра (ВЭБ) и цитомегаловирусом (ЦМВ) (антигены и антитела) определяли при помощи иммуноферментного анализа с тест-системами производства ООО НПО «Диагностические системы» г. Нижний Новгород и «Вектор-Бест», г. Новосибирск.

Этиологическую принадлежность к ГЕ доказывали обнаружением серологических маркеров в сыворотке крови больных – анти-ВГЕ IgG и IgM. Выявление РНК ВГЕ проводили в ОТ-ПЦР [7] с последующим секвенированием этого образца.

### **Результаты**

*Клиническое наблюдение №1.* Больной Л., 72 лет, госпитализирован в инфекционное отделение больницы № 6 г. Владимира с жалобами на выраженную слабость, желтуху, тошноту, боли в правом подреберье. Заболел остро, когда отметил появление слабости, тошноты и болей в животе. Температуру тела не измерял. На третий день появилась темная моча, замечена желтушность кожи и склер, что послужило поводом для госпитализации.

*Эпидемиологический анамнез:* в течение последних 40 лет проживал во Владимирской области в частном доме без централизованного водопровода и канализации. Отмечены эпизоды употребления некипяченой воды (из колонки). За последние 5 лет контакты с

животными отсутствовали. В пищу употреблял мясные продукты (в том числе свинину); контакт с лихорадящими и/или желтушными больными отрицал. Наличие гепатита (желтухи) в анамнезе отрицал.

В анамнезе: язвенная болезнь желудка, осложнившаяся перфорацией с последующей резекцией желудка (1999 г.); хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); хронический бронхит курильщика; перелом шейки бедра слева (2006 г.); перелом шейки бедра справа (февраль 2009 г.).

Состояние при поступлении среднетяжелое. Выраженная желтушность кожных покровов и склер. Печень выступала из-под правого края реберной дуги на 3–4 см, уплотнена, поверхность гладкая. Селезенка пальпировалась в глубине левого подреберья. Асцит, отеки отсутствовали.

*Клинико-биохимические исследования.* Выявлен умеренный лейкоцитоз (до  $15,4 \times 10^9$ /л) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, выраженная тромбоцитопения (до  $55 \times 10^9$  /л), протеинурия (до 0,5 г/л), гипостенурия. Отмечены значительные изменения функциональных проб печени: увеличение активности ферментов цитолиза – аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз (в 46 раз выше нормативных значений) и содержания билирубина (в 30 раз выше нормативных значений), а также двукратное повышение активности ферментов холестаза (щелочной фосфатазы (ЩФ),  $\gamma$ -глутамил-транспептидазы (ГГТП)).

При УЗИ выявлена незначительная гепатомегалия. Портальной и билиарной гипертензии не обнаружено. Поджелудочная железа нормальных размеров, эхогенность повышена, эхоструктура неоднородная, вирсунгов проток не расширен.

*Лабораторное подтверждение диагноза ГЕ.* Отсутствие анти-ВГА IgM, HBsAg, HBeAg, анти-ВГС, ДНК ВГВ, РНК ВГС и РНК ВГD позволило исключить острые гепатиты А (ГА), В (ГВ), С (ГС) и D (ГD). Обнаружение анти-ВГА IgG, анти-HBc, анти-HBs и анти-HBe свидетельствовали о том, что пациент ранее имел встречу с ВГА и ВГВ. Выявлены анти-ВГЕ IgM и IgG. РНК ВГЕ в сыворотке крови регистрировали дважды – при поступлении в стационар и за 4 дня до летального исхода. Филогенетический анализ последовательности изолята ВГЕ показал его принадлежность к ВГЕ генотипа 3e.

*Течение и исход заболевания.* Несмотря на интенсивную терапию, отмечено прогрессирующее ухудшение состояния больного: нарастание слабости, снижение массы тела, усиление болей и вздутие живота, накопление свободной жидкости в брюшной полости, появление пятнисто-геморрагической сыпи на коже лица, конечностей и туловища. Сохранялась значительная гипербилирубинемия (599–430 мкмоль/л), наблюдалось снижение

общего белка (48 г/л). Тяжесть состояния пациента усугублялась вследствие формирования портальной гипертензии (асцит), выраженности энцефалопатии и печеночно-клеточной недостаточности, а также присоединения сердечно-сосудистой недостаточности (гипотония). Не исключено наличие внутрисосудистого гемолиза (неконъюгированный билирубин – 357,0 мкмоль/л, снижение гемоглобина – с 161 г/л до 131 г/л) и, как следствие, поражение почечных канальцев и углубление печеночной энцефалопатии с последующим формированием гепаторенального синдрома (олигоурия – 300 мл). При нарастающих явлениях полиорганной недостаточности отмечено развитие сопорозного состояния (кома I по Глазго)и, как следствие, летальный исход.

При аутопсии в печени обнаружены множественные некрозы, выраженный холестаз. Какие-либо признаки, свидетельствующие о хронической патологии печени, не обнаружены. Смерть больного, страдавшего ГЕ, наступила в результате развития печеночно-почечной недостаточности.

*Посмертный диагноз:* гепатит E (РНК ВГЕ +), фульминантное течение. Причина смерти – печеночно-почечная недостаточность.

*Клиническое наблюдение №2.* Пациент Р., 86 лет, художник по профессии, был госпитализирован в многопрофильную больницу г. Москвы с жалобами на желтушность кожных покровов и слизистых, общую слабость, потемнение мочи, обесцвеченный кал.

Около 3 недель до госпитализации отмечал незначительное повышение температуры, слабость, недомогание. Лечился самостоятельно, принимал парацетамол и аскорбиновую. Через неделю после первых симптомов появилась желтушность склер и кожных покровов, светлый кал, темная моча. За медицинской помощью не обращался. В связи с сохраняющейся желтухой, усилением слабости, субфебрилитетом был госпитализирован в хирургическое отделение с предварительным диагнозом «механическая желтуха».

*Эпидемиологический анамнез:* городской житель и последние годы за пределы города не выезжал. Употреблял только кипяченую воду, периодически – термически обработанную свинину. Из лекарственных препаратов систематически принимал церукал, винпоцетин, циннаризин, биологически активные добавки — БАД (капиллар, сплат). Парентеральный анамнез в течение 6 месяцев до заболевания не отягощен. Контакта с животными не отмечал.

Состояние при поступлении: средней степени тяжести. Кожные покровы и склеры желтушны. Периферических отеков нет. Живот незначительно увеличен в объёме за счёт подкожной жировой клетчатки, не вздут, мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень увеличена в размерах (выступала из-под края реберной дуги на 3–4 см), край её острый,

эластичной консистенции. При ректальном исследовании – следы кала обычного цвета. Моча интенсивно окрашена.

*Клинико-биохимические исследования.* Отмечено снижение уровня гемоглобина и эритроцитов с умеренным ростом числа лейкоцитов при отсутствии существенного сдвига влево, нарастание интенсивности цитолитического синдрома с преобладанием в первые дни пребывания в стационаре АСТ, а затем –АЛТ. Коагулопатия (наряду с гипопротейнемией и гипоальбуминемией) расценивалась как проявление поражения печени и усугубляла тяжесть течения болезни.

*Сопутствующие заболевания* – стеатоз печени (длительный прием лекарственных препаратов, дислипидемия), латентно протекающий сахарный диабет 2 типа.

*Лабораторное подтверждение диагноза ГЕ.* Выявлены антитела к HAV IgG в отсутствие анти-ВГАIgM, что свидетельствовало о перенесенном ранее ГА. Маркеры инфицирования ВГВ и ВГС, ЦМВ и ВЭБ не обнаружены. В сыворотке крови выявлены анти-ВГЕIgM. РНК ВГЕ в сыворотке крови и фекалиях не обнаружена (исследование проводилось спустя 4 недели от начала желтушного периода).

*Течение и исход заболевания.* Несмотря на дезинтоксикационную, противовоспалительную, симптоматическую терапию, состояние пациента критически ухудшалось. Тяжесть состояния усугубляла развившаяся железодефицитная анемия (снижение гемоглобина со 166 г/л до 63 г/л), которая сочеталась с внутрисосудистым гемолизом (неконъюгированный билирубин достигал 153 мкмоль/л), развитием печеночной энцефалопатии, гепаторенального синдрома (олигоурия — 250 мл). Сохранялась интенсивная желтуха с высоким уровнем активности aminотрансфераз и выраженная коагулопатия. Констатирована смерть вследствие развития полиорганной недостаточности, аутопсия по просьбе родственников не проводилась.

*Посмертный диагноз:* гепатит E (anti-HEV IgM+ и IgG +), фульминантное течение. Причина смерти –полиорганная недостаточность.

*Клиническое наблюдение №3.* Больной П., 65 лет, госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение больницы № 2 г. Белгорода с жалобами на выраженную слабость, желтуху, боли в правом подреберье. Заболел остро, отметил появление слабости, чувство тяжести в правом подреберье, температуру тела до 39 °С. Позже появилась темная моча, замечена желтушность кожи и склер, что послужило поводом для госпитализации с предварительным диагнозом «Токсический гепатит?». Методом ИФА в сыворотке крови были обнаружены анти-ВГЕ IgM и IgG. С диагнозом «Острый вирусный гепатит E. Цирроз

печени алкогольной этиологии» пациент был переведен в инфекционную клиническую больницу им. Е.Н. Павловского г.Белгорода.

*Эпидемиологический анамнез.* В течение всей своей жизни проживал в городе, в доме с централизованным водопроводом и канализацией. В течение 6 месяцев, предшествующих заболеванию, злоупотреблял алкоголем. За последние 5 лет контакты с животными отсутствовали. В пищу употреблял мясные (в том числе свинину) и молочные продукты. Некипяченую воду не употреблял. За пределы города никогда не выезжал; контакт с лихорадящими и/или желтушными больными, а также гепатит (желтуха) в анамнезе не установлены. В течение последнего года отмечал увеличение живота в объеме и уменьшение диуреза. К врачам по этому поводу не обращался.

Состояние при поступлении среднетяжелое. Печень выступала из-под правого края реберной дуги на 3–5 см. При пальпации плотная, болезненная, край заострен. Спленомегалия. Асцит, отеки отсутствовали. Однако диурез был снижен.

*Клинико-биохимические исследования.* Эритроциты  $4,1 \times 10^{12}/л$ , без существенного снижения гемоглобина (133 г/л), лейкоцитоз (до  $28,0 \times 10^9/л$ ) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, выраженная тромбоцитопения (до  $68 \times 10^9 /л$ ). Выраженные изменения функциональных проб печени подтверждали предположение о наличии гепатита сложного генеза (алкогольного и вирусного), что подтверждалось увеличением содержания билирубина (в 28 раз выше нормативных значений), наличием гиперферментемии (АЛТ – в 5 раз выше нормативных значений, ЩФ – в 2 раза и ГГТП – в 6 раз). Тяжесть состояния усугублялась вследствие нарастания азотемии, коагулопатии, гипопроteinемии (общий белок – 55 г/л) с гипоальбуминемией.

*По данным УЗИ брюшной полости:* портальная гипертензия (v.porta – 15 мм). Диффузные изменения печени, гепатоспленомегалия. Стенки желчного пузыря слоистые, утолщены – 5,5 мм. Просвет анэхогенен. Холедох диаметром до 5 мм. Диффузные изменения желчного пузыря, поджелудочной железы.

ЭГДС: варикозное расширение вен нижней трети пищевода (I-II ст.). Катаральный гастрит.

*Лабораторное подтверждение диагноза ГЕ.* При повторном исследовании маркеры ВГВ, ВГС, ВИЧ не обнаружены. Выявлены антитела к ВГА IgM и IgG, что свидетельствовало о наличии у больного острого ГА. Анти-ВГЕ IgM и IgG при динамическом наблюдении оказались положительными (8, 14 и 25 день болезни). Это позволило диагностировать острую коинфекцию ГА и ГЕ у больного с алкогольным циррозом печени. РНК HAV и HEV в сыворотке крови и фекалиях не исследовались.

*Течение и исход заболевания.* Несмотря на лечение, состояние больного прогрессивно ухудшалось: желтуха, асцит нарастали, отмечался выраженный кожный зуд. Вялость, сонливость периодически сменялась агрессией. Появились гематомы в местах инъекций. Больной переведен в отделение реанимации. Смерть наступила вследствие острой печеночной недостаточности. При исследовании аутопсийного материала печени сделано заключение о наличии в печени признаков острого гепатита с развитием множественных некрозов, выраженного холестаза.

*Посмертный диагноз:* цирроз печени алкогольной этиологии. Острый вирусный гепатит А (anti-HAV IgM+ и IgG +) и E (anti-HEV IgM+ и IgG +), фульминантное течение.

### **Обсуждение**

Существование летальных случаев ГЕ в Европейских странах и Японии [2,8] представлено в научной литературе. Проведенные нами исследования свидетельствуют о наличии фульминантных случаев этиологически доказанного острого автохтонного ГЕ и на территории России.

Все пациенты, включенные в описание, мужского пола, в возрасте от 65 до 86 лет. При оценке эпидемиологического анамнеза пациентов было установлено, что никто из них не выезжал за пределы РФ и не посещал регионы, эндемичные по ГЕ. Этот факт позволяет расценить случаи инфекции как автохтонные, т.е. заражение произошло на территории данной местности.

Все пациенты поступили в стационар в состоянии средней тяжести и не имели клинических предвестников развития фульминантного течения. Уровень цитолиза и холестаза у пациентов в начале заболевания и в разгар клинических проявлений не предполагал возможность развития острого ГЕ. Непосредственной причиной летальных исходов у всех больных явилось нарастание печеночно-клеточной недостаточности вследствие тяжелого течения острого ГЕ (холестатический вариант), развитие гепаторенального синдрома.

Ключевым моментом в подтверждении диагноза ГЕ является лабораторная расшифровка конкретного случая. «Золотым стандартом» лабораторной диагностики ГЕ служит обнаружение РНК ВГЕ с последующим доказательством ее специфичности методом секвенирования. Вместе с тем необходимо учитывать, что РНК ВГЕ удастся обнаружить только в начале заболевания в ограниченный период времени, поэтому выявление антител к ВГЕ часто является определяющим при постановке диагноза. Принципиальным моментом при этом служит исключение других гепатотропных агентов. У всех описанных нами

пациентов в процессе заболевания были обнаружены анти-ВГЕ IgM и IgG. У одного из них выявлена РНК ВГЕ 3 генотипа.

На наш взгляд, значимым наблюдением является то, что 2 пациента злоупотребляли алкоголем. Считается, что состояния иммунодефицита, которое возникает при алкогольной болезни, при наличии сопутствующих хронических заболеваний является фактором, способствующим развитию тяжелых форм ГЕ. Можно предположить, что у описанных нами пациентов сочетание таких факторов риска, как пол, возраст, сопутствующие заболевания и злоупотребление алкоголем привели к развитию фульминантного течения ГЕ, завершившегося летальным исходом.

### **Заключение**

Факт существования случаев фульминантного ГЕ диктует необходимость привлечь внимание клиницистов к проблеме развития тяжелых форм ГЕ у пациентов старшего возраста. На этапе постановки диагноза всем больным, относящимся к группе риска по инфицированию ВГЕ, а поступающим как в инфекционные, так и в отделения другого профиля, в алгоритм обследования следует включать определение маркеров ВГЕ (IgM, IgG) и РНК ВГЕ.

### **Список литературы**

1. Малинникова Е.Ю. Случай фульминантного автохтонного гепатита E в неэндемичном регионе // Мир вирусных гепатитов. – 2010. – № 1. – С.19-28.
2. Brost S. Sporadic cases of acute autochthonous hepatitis E virus infection in Southwest Germany // J. Clin. Virol. – 2010.– Vol. 47. –P. 89-92.
3. Bru JP. Forgotten hepatitis: the hepatitis E // Rev Med Suisse.– 2012.–Vol.8, № 340.– P 986-988.
4. Dalton H.R. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries // Lancet Infect Dis. – 2008. – Vol. 8, № 11. – P. 698-709.
5. Fogeda M. Differential diagnosis of hepatitis E virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in patients with suspected hepatitis E // J. Clin. Virol. – 2009. – Vol. 45. – P. 259-261.
6. Mizuo H. Polyphyletic strains of hepatitis E virus are responsible for sporadic cases of acute hepatitis in Japan // J Clin Microbiol. –2002. –Vol. 40. –P.3209-3218.
7. Okamoto H., Takahashi M., Nishizawa T. Features of hepatitis E virus infection in Japan // Intern. Med. – 2003. – Vol. 42. – P. 1065-1071.



8. Rein D.B. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005 // *Hepatology*. – 2012. – Vol.55, № 4. – P. 988-997.

**Рецензенты:**

Эсауленко Е.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ГБОУ ВПО СПб ГПМУ Минздрава России, г. Санкт-Петербург.

Морозов И.А., д.м.н., профессор, заместитель директора по науке Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук, г. Москва.