

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АВТОХТОННОГО ГЕПАТИТА Е В ЦЕНТРАЛЬНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ

Е.Ю. Малинникова¹, В.Г. Коптюг², М.И. Михайлов¹

¹ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова РАМН, Москва

² Инфекционная клиническая больница им. Е.Н. Павловского, Белгород

Characteristics of the Clinical Course of Autochthonous Hepatitis E in the Central Region of Russia

E.Yu. Malinnikova¹, V.G. Koptug², M.I. Mikhailov¹

¹ Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalites named after M.P. Chumakov of RAMS, Moscow

² Infectious Disease Clinical Hospital named after E.N. Pavlovsky, Belgorod

Резюме. Изучены истории болезни 123 больных гепатитом Е, находящихся на лечении в инфекционной больнице города Белгорода. Диагноз «Острый гепатит Е» ставился на основании общепринятых критериев: биохимических исследований, этиологической расшифровки (определение антител к вирусу гепатита Е классов IgM и IgG, РНК ВГЕ с исключением этиологической роли других гепатотропных вирусов, в том числе Эпштейна – Барр и цитомегаловируса). РНК ВГЕ определяли ПЦР, генотипирование проводили по общепринятым методикам по результатам секвенирования.

Изучены клинические проявления у больных острым гепатитом Е. Установлены некоторые особенности течения гепатита Е: преимущественно болеют взрослые от 30 лет; в прежелтушном периоде частые жалобы на артралгии; отсутствие улучшения самочувствия больного при появлении желтухи; выраженные диспептические симптомы и длительная билирубинемия при нерезко выраженной активности трансаминаз; характерна гепатомегалия без сочетанного увеличения селезенки. Представлены данные о фульминантных формах гепатита Е. Описан случай фульминантного течения инфекции с летальным исходом. Результаты изучения тяжелых случаев гепатита Е выявили наличие факторов риска: болезни сердца, хронические заболевания билиарной системы, ожирение, сахарный диабет, хроническую алкогольную интоксикацию.

Учет особенностей клинических проявлений этой инфекции необходим: для выбора правильной стратегии оказания медицинской помощи; комплексного дифференциально-диагностического подхода в ведении больных пожилого и старческого возраста с наличием желтухи и пациентов с гепатитами неясной этиологии. Обязательно включение в алгоритм обследования маркеров гепатита Е этих больных.

Ключевые слова: автохтонный, гепатит Е, клиническая симптоматика, фульминантное течение, факторы риска.

Abstract. The records of total 123 patients with hepatitis E on treatment in the infectious diseases hospital in the city of Belgorod were reviewed. Diagnosis – «acute hepatitis E» was based on the generally accepted criteria: biochemical analysis, etiological interpretation (identification of antibodies to hepatitis E of the IgM and IgG, HEV RNA with the exception of the etiologic role of other hepatotropic viruses, including Epstein-Barr virus and cytomegalovirus). HEV RNA was determined by PCR, genotyping was performed by standard methods based on the results of sequencing.

The study of clinical manifestations in patients with acute hepatitis E allowed to establish some specific features of hepatitis E: predominantly occurrence in adults at the age 30 years and more; frequent complaints of arthralgia in the prejaundice period, the lack of improvement after jaundice development; pronounced dyspeptic symptoms and long bilirubinemia combined with mild transaminase elevation, hepatomegaly with no concomitant increase in the spleen. The data on the fulminant forms of hepatitis E are presented. Herein we describe the case of fulminant course of infection with a fatal outcome. Analysis of cases of severe hepatitis E have revealed the following risk factors: heart disease, chronic biliary disease, obesity, diabetes mellitus, chronic alcohol intoxication.

The analysis of specific clinical manifestations of this infection is needed to select the right strategy of patient following, to set integrated differential diagnostic approach in the management of patients with middle and old age with the presence of jaundice and patients with hepatitis of unknown etiology. The inclusion of hepatitis E markers to the diagnostic algorithm is necessary for such patients.

Key words: autochthonous, hepatitis E, clinical symptoms, fulminant course, risk factors.

Введение

Приоритет открытия вируса гепатита Е в 1981 г. принадлежит Михаилу Суреновичу Балаюну. Даль-

нейший прогресс в исследовании гепатита Е связан с разработкой методов детекции серологических маркеров, выявления антител к вирусу гепа-

тита Е классов IgM и IgG, а также выявления РНК вируса и ее секвенирование.

В последнее десятилетие резко возрос интерес к проблеме гепатита Е. Отражением этого служит увеличение количества научных работ, регистрируемых в Pubmed. Если в 2000 г. их опубликовано 89, то в 2006 г. — 129, а в 2011 г. — 227. Появились сообщения о регистрации автохтонных (гр. *autochthon* — местный, коренной) случаев инфицирования в Европе, Северной Америке, Японии. В России также описаны случаи местного гепатита Е в Московской, Ленинградской, Нижегородской и Белгородской областях. Во Владимирской области в 2009 г. впервые зафиксирована групповая заболеваемость гепатитом Е [1].

Вирус гепатита Е (ВГЕ) является РНК-содержащим, диаметром около 32 нм, без наружной оболочки. Построен из одинаковых структурных элементов. Хорошо сохраняется при температуре -20°C , но быстро разрушается при температуре выше 0°C . Вирус стабилен в умеренно кислой и щелочной среде, что позволяет ему выживать в желудочно-кишечном тракте и быть способным вызвать острую инфекцию — гепатит Е. Передача вируса реализуется фекально-орально. Основные пути передачи ВГЕ — водный и алиментарный.

Цель исследования — охарактеризовать клиническую картину заболевания у пациентов с автохтонным гепатитом Е на территории Центрального региона России (на примере Белгородской области).

Материалы и методы

Проведен анализ историй болезни 123 пациентов со спорадическим автохтонным гепатитом Е, госпитализированных в Инфекционную клиническую больницу имени Е.Н. Павловского г. Белгорода за период 2011 — 2012 гг.

Диагноз «Острый ГЕ» ставился на основании общепринятых критериев с учетом данных: биохимических исследований (уровень билирубина, активность АЛТ, АсАТ); этиологической расшифровки (определение антител к вирусу гепатита Е классов IgM и IgG, РНК ВГЕ), а также результатах объективного осмотра пациента. Критерии определения степени тяжести оценивались по выраженности общей интоксикации, клинических проявлений (желтухи) с учетом динамики болезни.

Для исключения этиологической роли других гепатотропных вирусов проводили определение серологических маркеров инфицирования вирусами гепатитов А, В, С, Е, Эпштейна — Барр и цитомегаловируса российскими диагностическими препаратами («Диагностические системы», г. Нижний Новгород; «Вектор», г. Новосибирск). Выявление

РНК ВГЕ проводили в ОТ-ПЦР с вырожденными праймерами к консервативному участку открытой рамки, считывая 2 (ОРС2) ВГЕ. Генотипирование ВГЕ осуществляли по общепринятым методикам при помощи секвенирования.

Результаты и обсуждение

При сборе эпидемиологического анамнеза 123 пациентов было установлено, что в период, предшествующий заболеванию (более 6 месяцев), за пределы города никто не выезжал. Контакты с лихорадящими и желтушными больными отрицали. Это позволило предполагать наличие местного автохтонного заболевания. Все пациенты, у кого была обнаружена РНК ВГЕ (2 человека), были инфицированы вирусом 3-го генотипа. Среди больных преобладали мужчины (63,4%) старшего возраста со средним показателем $54,4 \pm 12,4$ года. Распределение числа заболевших гепатитом Е по возрасту соответствовало максимальным показателям (45 человек и 25 человек) в группах 50 — 59 лет — 36,6 % и 60 — 69 лет — 20,3%. Среди лиц старше 70 лет случаи острого гепатита Е отмечены в 16 случаях (13,0%).

Длительность преджелтушного периода колебалась от 1 до 26 дней и составила в среднем $5,58 \pm 5,3$ дней. В продромальном периоде у больных ГЕ появлялись жалобы на боли в животе, суставах и мышцах, диарею, высыпания на коже. Мы установили, что подъем температуры наблюдался у трети пациентов с гепатитом Е. После развития желтухи, в среднем на 4 — 5-й день от начала заболевания у больных не наступало улучшения состояния, как это часто бывает у больных с гепатитом А.

Клинически автохтонный гепатит Е характеризовался средне-тяжелым течением с наличием астенического и диспептического синдромов, желтухи кожных покровов и склер, темной мочи и осветленного стула. Безжелтушная и инаппарантная формы инфекции отмечена у 16,2 % пациентов. Характеристика симптомов и синдромов представлена в таблице.

У больных острым гепатитом Е регистрировали повышение концентрации билирубина, активности сывороточных трансаминаз. Билирубин в среднем повышался до 10 норм, АЛТ — до 40 норм. При легких и средне-тяжелых формах гепатита Е биохимические показатели быстро нормализовались. У 34,2% пациентов гепатит Е характеризовался развитием холестатического варианта. Тяжелое течение заболевания зарегистрировано только в старших группах (от 40 лет), из них треть пришлось на больных старше 70 лет. Геморрагическая телеангиэктазия с геморрагическим синдромом встречалась у 10 (8,13%) больных с тяжелой формой ГЕ. Зарегистрированы

фульминантные формы течения автохтонного гепатита Е у двух пациентов, один из них с летальным исходом.

Таблица

Характеристика симптомов у больных автохтонным гепатитом Е в Белгородской области (n=123)

Синдромы и симптомы гепатита Е	Количество больных с указанными синдромами и симптомами	Частота выявления синдромов и симптомов (%)
Гипертермия	44	29,9
Гриппоподобный	74	50,3
Астенический	140	95,2
Диспепсический	96	65,3
Сниженный аппетит	92	62,6
Тошнота, рвота	69	46,9
Зуд кожи	58	39,5
Гепатомегалия	100	81,3

При ретроспективном анализе истории болезни умершего пациента установлено, что мужчина 46 лет первично госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение больницы № 2 г. Белгорода с жалобами на резкую слабость, лихорадку до 39°C, боли в правом подреберье. Учитывая острое начало заболевания, выраженную желтуху и цитолитический синдром, у больного заподозрили вирусную этиологию гепатита. Исследование сыворотки крови больного методом ИФА показало наличие антител к ВГЕ классов М и G. И с диагнозом «Острый вирусный гепатит Е. Цирроз печени алкогольной этиологии» пациент был переведен в Инфекционную клиническую больницу им. Е.Н. Павловского города Белгорода.

Из эпидемиологического анамнеза известно, что за пределы города не выезжал; контакт с лихорадящими и/или желтушными больными отрицал; наличие гепатита (желтухи) в анамнезе не помнил. Это позволило расценить заболевание как гепатит Е локального (автохтонного) характера.

При обследовании отмечались выраженные изменения функциональных проб печени, что подтверждало предположение о наличии гепатита сложного генеза (алкогольного и вирусного): преимущественное увеличение содержания билирубина (в 28 раз выше нормативных значений), умеренной активности ферментов цитолиза (в 5 раз выше нормативных значений), а также значительное повышение активности ферментов холестаза — щелочной фосфатазы (в 2 раза выше нормативных значений), γ -глутамил-транспептидазы (в 6 раз выше нормативных значений). Усугубляло тяжесть заболевания нарушение клубочковой

функции почек (повышенные показатели мочевины и креатинина) на фоне выраженной кауголопатии (общий белок до 55 г/л) с гипоальбуминемией. При динамическом исследовании сыворотки крови дважды (с интервалом 11 дней) были выявлены антитела к вирусу гепатита А классов IgM и IgG, что свидетельствовало о наличии у больного острого гепатита А. Маркеры гепатита Е: антитела классов IgM и IgG также оказались положительными при трехкратном ИФА на 8-й, 14-й и 25-й день болезни. Это позволило диагностировать вирусный гепатит микст А+Е у больного с алкогольным циррозом печени. Несмотря на проводимое массивное дезинтоксикационное, симптоматическое лечение, состояние больного прогрессирующе ухудшалось: желтуха, асцит нарастали, отмечался выраженный кожный зуд. При нарастающих признаках острой печеночной недостаточности, явлениях полиорганной недостаточности констатирована смерть. При исследовании аутопсийного материала печени сделано заключение о наличии в печени признаков острого гепатита с развитием множественных некрозов, выраженного холестаза и последующей декомпенсацией функции органа.

В последние годы в литературе представлены клинические описания автохтонного заболевания гепатитом Е в Германии [2], Дании [3], Франции [4], Нидерландах [5], Японии [6], России [7]. Датским ученым Н. Lewis et al. [8] из Германии, Швеции, Нидерландов были проанализированы пути передачи и факторы риска sporadicкой инфекции ВГЕ в Европе. Отмечено, что наиболее часто подвержены риску инфицирования мужчины старшего возраста. Подтверждением этого стали данные, полученные W. Bernal et al. [9], которые показали, что к гепатиту Е предрасположены мужчины старших возрастных групп, у них отмечалась существенная заболеваемость и смертность. Предположительно такая частая регистрация гепатита Е у пожилых людей может объясняться особенностями течения инфекции в этой возрастной группе [8], где нельзя исключать влияние сопутствующих хронических заболеваний (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет, заболевания печени, онкологическая патология), а также злоупотребление алкоголем.

Клинические проявления ВГЕ-инфекции в продромальную и желтушную фазы характеризуются синдромами и симптомами различной интенсивности. Наличие лихорадки с повышением температуры тела (25–97%), тошноты/рвоты (30–100%), артралгий, болевых ощущений в животе с тяжестью в правом подреберье, отсутствие аппетита (66–100%), снижение физической активности характерны для продромального периода. С появлением

желтухи разной степени интенсивности появляется обесцвеченный кал, потемнение мочи, бывает уртикарная сыпь и диарея. Важным отличительным признаком гепатита Е считается сохранение симптомов интоксикации после наступления желтушного периода. Гепатомегалия (10 – 85%), значительно реже – спленомегалия отмечены в период всей желтушной фазы.

В литературе преимущественно представлены случаи гепатита Е легкой и среднетяжелой формы, заканчивающейся выздоровлением пациентов. Однако существуют отдельные описания фульминантного течения гепатита Е с летальным исходом [4, 7, 10]. Показано, что заболевание имеет плохой прогноз в случае хронической патологии печени.

Заключение

По-видимому, распространение гепатита Е в нашей стране значительно выше, чем представлялось ранее. Клиническая картина автохтонного гепатита Е при спорадической заболеваемости является типичной для острого гепатита, во многом схожа с гепатитом А. В то же время зарегистрированы некоторые особенности течения гепатита Е: преимущественно болеют взрослые от 30 лет; в преджелтушном периоде частые жалобы на артралгии и миалгии; отсутствие улучшения самочувствия больного при появлении желтухи; более выраженные диспептические симптомы и длительная билирубинемия при нерезко выраженной активности трансаминаз; характерно увеличение печени без сочетанного увеличения селезенки. Важно помнить, что при гепатите Е существует особая тяжесть течения у беременных женщин (прежде всего в 3 триместре беременности) с развитием фульминантного гепатита с печеночно-почечной недостаточностью, ДВС-синдрома и высокой летальностью. Наличие таких случаев гепатита среди больных, в том числе и с острым гепатитом неустановленной этиологии, проживающих на территории Центрального Федерального округа, определяет необходимость учитывать этот факт при дифференциальной диагностике поражений печени. Это требует включения определения маркеров инфицирования ВГЕ в алгоритм современных лабораторных исследований. Нужно отметить, что на сегодняшний день существует достаточный арсенал исследований для диагностики гепатита Е: обнаружение в сыворотке крови антител к вирусу гепатита Е класса IgM (до 2 месяцев), а в начальном периоде болезни – и РНК ВГЕ; обнаружение антигена вируса гепатита Е в фекалиях и биоптатах печени (методом иммунофлюоресценции); исключение вирусных гепатитов иной этиологии по данным индикации специфических маркеров – вирусов гепатитов А, В, С, D, а также вирусов герпес-группы и парвовируса.

При автохтонном гепатите Е у больных с наличием факторов риска развития иммунодефицитных состояний могут встречаться фульминантные формы, иногда с летальным исходом. Необходимо отметить, что гепатитом Е тяжело болеют мужчины пожилого возраста с сочетанной патологией билиарной системы, в первую очередь, с хроническими болезнями печени. При исследовании гепатита Е в регионах с жарким климатом особое внимание уделяли летальным исходом инфекции у беременных женщин. Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор неясны механизмы, приводящие к смертельному исходу. Сегодня механизм, определяющий летальность у пожилых людей в неэндемичных регионах, также нуждается в уточнении. По нашему мнению, не всегда возможно установить причинно-следственную связь между острым гепатитом Е, сопутствующими заболеваниями печени и смертью больного. Понимание особенностей клинических проявлений этой инфекции необходимо для выбора правильной стратегии оказания медицинской помощи, с учетом рисков у таких пациентов. Представленный клинический пример свидетельствует о необходимости комплексного дифференциально-диагностического подхода в ведении пациентов пожилого и старческого возраста с наличием желтухи, а также об обязательном включении методов лабораторной диагностики маркеров гепатита Е в алгоритм обследования не только в инфекционных, но и соматических отделениях.

Наличие случаев автохтонного гепатита Е в Центральном регионе России делает необходимым обратить повышенное внимание клинициста к этой проблеме.

Литература

1. Михайлов, М.И. Групповая заболеваемость гепатитом Е в г. Коврове Владимирской области (Предварительное сообщение) / М.И. Михайлов [и др.] // Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН «Медицинская вирусология». – 2009. – Т. XXVI. – С. 239–245.
2. Brost, S. Sporadic cases of acute autochthonous hepatitis E virus infection in Southwest Germany / S. Brost [et al.] // J. Clin. Virol. – 2010. – V. 47. – P. 89–92.
3. Lindberg, J. Hepatitis E transmission in Denmark / J. Lindberg, B. Böttiger, H. Norder // Ugeskr. Laeger. – 2009. – V. 171. – P. 2199–2200.
4. Péron, J.M. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy / J.M. Péron [et al.] // Viral. Hepat. – 2007. – V. 14. – P. 298–303.
5. Borgen, K. Non-travel related Hepatitis E virus genotype 3 infections in the Netherlands; a case series 2004 – 2006 / K. Borgen [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2008. – V. 8. – P. 61–65.
6. Okamoto, H. Features of hepatitis E virus infection in Japan / H. Okamoto, M. Takahashi, T. Nishizawa // Intern. Med. – 2003. – V. 42. – P. 1065–1071.

7. Малинникова, Е.Ю. Случай фульминантного автохтонного гепатита Е в эндемичном регионе / Е.Ю. Малинникова [и др.] // Мир вирусных гепатитов — 2010. — № 1. — С. 19–28.

8. Lewis, H.C. Transmission routes and risk factors for autochthonous hepatitis E virus infection in Europe: a systematic

review / H.C. Lewis, O. Wichmann, E. Duizer // Epidemiol. Infect. — 2010. — V. 138. — P. 145–166.

9. Bernal, W. Acute liver failure / W. Bernal [et al.] // Lancet — 2010. — V. 376. — P. 190–201.

10. Fujiyama, Y. A case of fulminant hepatitis E treated with artificial liver support / Y. Fujiyama [et al.] // Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi — 2007. — V. 104. — P. 219–225.

Авторский коллектив:

Малинникова Елена Юрьевна — ведущий научный сотрудник отделения вирусных гепатитов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова РАМН, к.м.н.; тел.: 8(495)841-90-07, +7-916-210-15-35, e-mail: malinacgb@mail.ru;

Коптюг Вера Григорьевна — заведующая отделением вирусных гепатитов в Инфекционной клинической больнице им. Е.Н. Павловского; тел.: 8(4722)34-15-31, e-mail: kucle@yandex.ru;

Михайлов Михаил Иванович — директор Института полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова РАМН, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)841-90-07, e-mail: michmich2@yandex.ru